

Aus dem
Fachbereich Medizin
der Schering Aktiengesellschaft Berlin
(Direktor: Professor Dr. med. G. Laudahn)

Wirkung einer einmaligen intramuskulären Lisuridinjektion
auf das Schlafprofil gesunder Probanden

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Thomas Balzer
aus Berlin

1984

Aus dem
Fachbereich Medizin
der Schering Aktiengesellschaft Berlin
(Direktor: Professor Dr. med. G. Laudahn)

Wirkung einer einmaligen intramuskulären Lisuridinjektion
auf das Schlafprofil gesunder Probanden

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Thomas Balzer
aus Berlin

Referent:

Prof. Dr. med. G. Laudahn

Korreferent:

Prof. Dr. S. Kubicki

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am:

16. November 1984

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen	5
1 EINLEITUNG	6
1.1 Schlaf	6
1.2 Regulation des physiologischen Schlafes	8
1.2.1 Serotonin	8
1.2.2 Katecholamine	10
1.2.2.1 Noradrenalin	10
1.2.2.2 Dopamin	13
1.2.3 Untersuchungen am Menschen	15
1.3 Lisurid	16
1.4 Fragestellung	19
2 PROBANDEN, MATERIAL UND METHODEN	21
2.1 Pilotstudie	21
2.2 Hauptstudie	21
2.2.1 Probanden	21
2.2.1.1 Einschlußkriterien	21
2.2.1.2 Ausschlußkriterien	23
2.2.2 Versuchsplanung	23
2.2.3 Versuchsablauf	24
2.2.4 Meßmethoden	24
2.2.4.1 Ableitmethodik des Ganznacht-Schlaf-EEGs	24
2.2.4.2 Fragebögen und Skalen zur Erfassung von Befindlichkeit, Schlafverhalten und Schlafqualität	26
2.2.4.3 Psychologische Leistungstests; Umstecken	27
2.2.5 Zielvariablenbildung und Auswertemethodik	27
2.2.5.1 Das Schlaf-EEG	27
2.2.5.2 Definition der EEG-Zielvariablen (nach Rechtschaffen und Kales, 1968)	28

	Seite
2.2.6 Statistische Auswertung	30
2.2.6.1 Schlafprofile	30
2.2.6.2 Psychometrie	30
3 ERGEBNISSE	33
3.1 Pilotstudie	33
3.2 Hauptstudie	35
3.2.1 EEG-Auswertung	35
3.2.1.1 Schlafprofile	35
3.2.1.2 Zahl der Schlafzyklen und ihre Dauer	39
3.2.1.3 Einschlafzeit und Latenzzeit für SWS und REM	41
3.2.1.4 Anteile der einzelnen Schlafstadien an der Gesamtnacht	43
3.2.1.5 Anteile der einzelnen Schlafstadien während der ersten 4 Stunden des Nachtschlafes	52
3.2.1.6 Weitere EEG-Zielvariablen in der Gesamtnacht und den ersten 4 Stunden des Nachtschlafes	60
3.2.1.7 Statistische Bewertung	62
3.2.2 Ergebnisse aus Fragebögen, Skalen und psychologischen Leistungstests	64
3.2.3 Nebenerscheinungen	66
4 DISKUSSION	67
5 ZUSAMMENFASSUNG	80
6 LITERATURVERZEICHNIS	83
7 ANHANG	97

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

ACh	-	Acetylcholin
DA	-	Dopamin
DOPA	-	Dihydroxyphenylalanin
EEG	-	Elektroenzephalogramm
EMG	-	Elektromyogramm
EOG	-	Elektrookulogramm
5-HIAA	-	5-Hydroxyindolaminoacid
5-HT	-	5-Hydroxytryptamin
5-HTP	-	5-Hydroxytryptophan
HWZ	-	Halbwertszeit
LHM	-	Lisuridhydrogenmaleat
α -MPT	-	α -Methylparatyrosin
NREM	-	Non-REM-Schlaf
NA	-	Noradrenalin
pCPA	-	Parachlorphenylalanin
REM	-	Rapid eye movement
SWS	-	Slow-wave-sleep
VIS-A	-	Visuelle Analogskala abends
VIS-M	-	Visuelle Analogskala morgens

1 EINLEITUNG

1.1 Schlaf

Schlaf kann als eine der bedeutendsten Funktionen des ZNS angesehen werden; zugleich ist Schlaf als Bestandteil des Schlaf-Wach-Zyklus der wohl wichtigste Faktor zirkadianer Rhythmik. Aufgrund der zunehmenden Einsicht in die Vielzahl und Bedeutung zirkadianer Rhythmik überhaupt wird auch der Erforschung des Schlafes in letzter Zeit ein vermehrtes wissenschaftliches Interesse zuteil. Seit dem Erscheinen der ersten grundlegenden Arbeiten (ASERINSKY und KLEITMAN 1953) ist bekannt, daß auch der Schlaf selbst keinen homogenen Zustand, sondern vielmehr eine Abfolge von Einzelrhythmen darstellt (sog. Schlafzyklen), die in ihrer Gesamtheit das individuelle Schlafprofil ergeben. Beim Gesunden werden in einer Nacht 4 bis 5 Zyklen mit einer durchschnittlichen Dauer von 90 min durchlaufen. Jeder Zyklus wiederum ist gekennzeichnet durch das Auftreten verschiedener Schlafstadien, die im wesentlichen gemäß ihrer elektrophysiologischen Grundaktivität in zwei Untergruppen unterteilt werden: in synchronen N(on)REM-Schlaf und in desynchronen REM-Schlaf (REM = Rapid eye movement). Beide Untergruppen sind durch spezifische elektrophysiologische, verhaltensmäßige, endokrine und vegetative Veränderungen charakterisiert (s. Tab. 1). Ein Zyklus ist definiert als NREM-Phase mit anschließendem REM-Schlaf.

Die prozentualen Anteile der Stadien am Gesamtschlaf sind altersabhängig und zeigen für den REM- und Tiefschlaf (SWS = Slow-wave sleep) mit zunehmendem Alter abnehmende Tendenz zugunsten des Wachstadiums sowie der Stadien 1 und 2.

Auch innerhalb einer einzigen Nacht ist eine Häufigkeitsumverteilung der einzelnen Schlafstadien zu beobachten. So nimmt gegen Morgen hin sowohl die Häufigkeit der REM-Phasen als auch deren jeweilige Dauer zu, der SWS-Anteil hingegen ab.

Im Mittelpunkt derzeitiger Forschung stehen die Regelmechanismen, die für den zyklischen Ablauf der einzelnen Schlafstadien verantwortlich sein könnten.

Tab. 1: Charakteristika der einzelnen Schlafstadien

(entnommen und leicht modifiziert aus: Harvey, S.C., In: Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, VI. edition, Mac Millan, New York, 1980, 343)

BENZODIAZEPINES

Table 17-1. ELECTROENCEPHALOGRAPHIC AND OTHER CHARACTERISTICS OF THE STAGES OF SLEEP

STAGE	EKG WAVE ACTIVITY	EYEBALL ACTIVITY	EFFECT OF DEPRIVATION	OTHER OBSERVATIONS
0 (Awake) Eyes open Eyes closed	Beta Alpha	Irregular, except slowly rolling when drowsy	—	Insomniacs have longer stages 0 and 1 than normal subjects
1 ("Descending" sleep; dozing)	Alpha Beta Theta	Slight, but bursts of rolling movement	Prevents all following sleep stages; no selective deprivation	
2 (Unequivocal sleep)	Theta Spindles K complexes	Slight rolling movements; occasional REM	Prevents following stages	Subject easily aroused; sensory stimuli evoke K complexes
Slow-Wave Sleep (SWS, Deep Sleep)	3 (Deep-sleep transition) Theta Delta Spindles K complexes	Slight	Prevents stage 4	Subject hard to arouse; K complexes are hard to evoke
	4 ("Cerebral" sleep) Delta	Slight	Suicidal ideation and day terrors Rebound excessive; SWS begins on first night of restored sleep and may last for weeks	Subject very hard to arouse; K complexes cannot be evoked Night terrors and somnambulism occur in this stage Insomniacs have normal SWS
REM sleep (REMS)	Mixed frequency but no spindles or K complexes	Considerable; darting, irregular, in bursts (REM)	Anxiety, overeating, behavioral disturbances, decreased concentration and learning, hypersexuality, decreased seizure threshold	Stage of recallable dreaming; 74% of dreams occur in REMS Dreams are more vivid, sexual, and bizarre than in non-REMS; nightmares usually occur during REMS In the male, REMS frequently begins with an erection

1.2 Regulation des physiologischen Schlafes

In den letzten Jahren gelang es besonders JOUVET (1972) in seinen Untersuchungen an Katzen durch Stimulations- und Läsionsversuche sowie durch Registrierung der Einzelneuronentätigkeit, für einige Strukturen des ZNS eine Beteiligung an der Regulation des Schlaf-Wach-Zyklus wahrscheinlich zu machen. Obwohl möglicherweise auch das Großhirn und das limbische System in die Regulation involviert sind, sprechen die vorliegenden Befunde dafür, daß die übergeordneten Zentren der Schlaf-Wach-Regulation im unteren Hirnstamm lokalisiert sind. Von besonderer Bedeutung scheinen hier thalamische Kerngebiete, das serotoninerge Raphé-System (Nucleus raphé dorsalis), die Area postrema, die dorsolaterale Bulbärregion, der noradrenalinhaltige Locus coeruleus sowie weiterhin die Formatio reticularis zu sein. Da diese Strukturen reich an Neurotransmittern sind, wie Serotonin und den Katecholaminen Noradrenalin und Dopamin, wurde in einer Vielzahl von biochemischen, elektrophysiologischen und pharmakologischen Studien ihre Rolle in der Schlafregulation untersucht.

1.2.1 Serotonin

Die Hypothese, daß Serotonin an der Schlafregulation beteiligt ist, stützt sich im wesentlichen auf folgende Befunde:

Die Zerstörung des Raphé-Systems bei Katzen, das zu 80 % aus serotoninhaltigen Zellen besteht (JOUVET 1982), führte zu mehrtägiger Schlaflosigkeit mit nur langsam wiederkehrendem Schlafanteil bei veränderter REM-SWS-Relation. Dasselbe Ergebnis findet sich bei Katzen sowohl nach Gabe von 5,6-Dihydroxytryptamin (BAUMGARTEN 1971), welches serotoninerge Neuronenendigungen zerstört, als auch nach Gabe des 5-Hydroxytryptamin(5-HT)-Synthesehemmers Parachlorphenylalanin (pCPA). Die Verabreichung der 5-HT-Vorstufe 5-Hydroxytryptophan (5-HTP) führt nach kurzer Zeit bei pCPA-behandelten Tieren wieder zu Normalschlaf (BOBILLIER et al. 1974).

Die alleinige Gabe von 5-HT-Rezeptorantagonisten, wie Methiotepin und Metergolin, bewirkt Schlaflosigkeit mit anschließendem REM-Schlaf Rebound

(HAMON 1981). Bei einer Vorbehandlung mit pCPA bleibt bei zusätzlicher Gabe von 5-HT-Antagonisten und 5-HTP der hypnogene Effekt des 5-HTP wie erwartet aus, doch kommt es nach dem Abklingen der Antagonistenwirkung zu einem Auftreten von REM-Schlaf ohne SWS. Hieraus schließen verschiedene Autoren (JOUVET 1982, SALLANON 1982) zum einen, daß für den SWS- und REM-Schlaf unterschiedliche hypnogene Faktoren existieren, zum anderen, daß der REM-Schlaf nicht serotoninerg ist, da die aus 5-HTP entstehenden aktiven Metaboliten (5-HT) nach Einsetzen des REM-Schlafes bereits verbraucht sind. So postulieren sie, daß die 5-HT-Antagonisten Rezeptoren blockieren, die an der Bildung eines SWS-produzierenden Faktors beteiligt sind und zugleich antagonistisch auf einen Sperrmechanismus wirken, der die Freisetzung eines REM-produzierenden Faktors reguliert, während die Bildung des Faktors selbst nicht antagonisiert wird und somit der REM-Faktor akkumuliert.

Die Hypothese, daß 5-HT nicht selbst schlafinduzierend wirkt, sondern über Synthese und Freisetzung zwischengeschalteter hypnogener Faktoren für SWS und REM, könnte nach JOUVET (1982) eventuell auch eine Erklärung für widersprüchliche Befunde liefern. So ist bekannt, daß die Entladungsfrequenz 5-HT-haltiger Neurone der Raphé im Vergleich zum Wachzustand während der SWS und REM-Phasen deutlich abfällt und parallel dazu auch die 5-HT-Freisetzung sowie die 5-Hydroxyaminoessigsäure(5-HIAA)-Konzentration in der Wachphase ihr Maximum erreicht, um dann während des Schlafes auf sehr niedrige Werte abzufallen (CESPUGLIO 1981, McGINTY 1976, PUIZILLOUT 1979). Der von JOUVET (1982) postulierte hypnogene Faktor würde somit serotoninabhängig während der Wachphase synthetisiert und gespeichert werden, wirkte dann aber serotoninunabhängig schlaffördernd.

Hinweise für einen REM-produzierenden Faktor finden sich in Übertragungsversuchen von zerebrospinaler Flüssigkeit REM-deprivierter Katzen auf pCPA-vorbehandelte Tiere, bei denen nach 20 - 30 min REM-Schlaf auftrat (SALLANON et al. 1981). Dabei zeigten Radioimmunoassays von 5-HT, 5-HTP und 5-HIAA, daß diese Substanzen selbst nicht dafür verantwortlich sein können.

Es herrscht somit heute nicht mehr die klassische Serotonin-Schlaf-Hypothese vor, die eine direkte Wirkung des Serotonins vor allem auf den Tiefschlaf,

aber auch im Sinne eines anstoßenden Effektes auf den REM-Schlaf annimmt, sondern es existieren modifizierte Vorstellungen, die entweder von hypothetischen, zwischengeschalteten hypnogenen Faktoren ausgehen, deren Synthese vor allem durch Serotonin gesteuert wird, oder die dem Serotonin lediglich eine schlafmodulierende Rolle zugestehen.

Weitere Argumente gegen eine direkte Serotoninbeteiligung ergeben sich aus Versuchen an Ratten, bei denen im Gegensatz zu den Katzerversuchen weder die Zerstörung des Raphé-Systems noch die Behandlung mit pCPA, 5-HT-Neurotoxinen, 5-7-Dihydroxytryptophan oder eine tryptophanreiche Diät wesentliche Veränderungen im SWS- und REM-Schlaf-Verhalten zeigten (HARTMANN 1977, MOJA et al. 1979, LANOIR et al. 1980).

1.2.2 Katecholamine

1.2.2.1 Noradrenalin

Die Diskussion über die Beteiligung von Noradrenalin an der Regulation des Schlaf-Wach-Zyklus konzentriert sich auf zwei Punkte:

- Der Einfluß von Noradrenalin auf den Wachzustand
- Die Beteiligung von Noradrenalin an der REM-Schlafregulation
- Der Einfluß von Noradrenalin auf den Wachzustand

Es herrscht inzwischen weitgehend Einigkeit, daß Noradrenalin für die Aufrechterhaltung des Wachzustandes notwendig ist. Gestützt ist diese Ansicht auf Untersuchungen an Ratten (LIDBRINK et al. 1973), wonach sowohl die Zerstörung des vorderen Teils des katecholaminhaltigen Locus coeruleus als auch die der Zellgruppe A8 im ventrolateralen Mittelhirndach zu einem deutlichen Anstieg von REM- und NREM-Schlaf bei gleichzeitigem Abfall des Wachzustands um ca. 20 % führt. Die gleiche Wirkung auf den Schlaf hat die Unterbrechung des dorsalen noradrenergen Bündels chirurgisch oder mittels 6-OH-Dopamin. Weitere Untersuchungen (HENLEY und MORRISON 1974), die die Veränderungen unter einer beidseitigen Läsion des Brückendaches prüften,

bestätigen diese Befunde ebenfalls; diese Läsion geht mit einem entsprechenden Abfall des Katecholaminsatzes einher.

Darüber hinaus führt bei Katzen die Gabe von L-Dopa zu einem Anstieg zerebraler Katecholamine und einer langanhaltenden Wachphase (MORGANE 1977, HARTMANN 1970). Da L-Dopa sowohl eine Vorstufe von Noradrenalin als auch von Dopamin ist, könnte dieser Effekt auch dopaminergischer Natur sein, doch steht dem entgegen, daß die selektive Zerstörung der dopaminhaltigen Substantia nigra zu keiner EEG-Veränderung führt, sondern lediglich eine Veränderung im Wachverhalten der Tiere hervorruft (JONES et al. 1969, 1973). Auch die Abnahme der Wachphase bei Katzen nach Alpha-Methyl-para-Tyrosin (AMPT)-Gabe, einem Tyrosin-Hydroxylase-Hemmer, muß daher wohl in erster Linie der Veränderung des Noradrenalinspiegels zugeschrieben werden (SPECTOR et al. 1965, HARTMANN et al. 1971). Weiterhin zeigte auch die intrazerebrale Noradrenalinapplikation bei Ratten und Katzen – als Lösung oder in Form von Mikrokristallen – eine Wachreaktion mit entsprechend desynchronisiertem EEG (HERNANDEZ-PEON et al. 1963, TORDA 1968).

Wurde über die intraventrikuläre Injektion von Noradrenalin zuerst von einem schlafähnlichen Zustand berichtet (FELDBERG et al. 1954), so zeigten doch neuere Untersuchungen eher eine Wachreaktion (CORDEAU et al. 1971), so daß die ersten Berichte heute auf eine unphysiologische Wirkung zu hohen Dosen oder auf eine unzureichende Technik der Applikation zurückgeführt werden müssen.

Findet sich also in der Frage der Aufrechterhaltung des Wachzustandes durch Noradrenalin eine breite Übereinstimmung in den verschiedenen Untersuchungen, so wird die Rolle von Noradrenalin bezüglich der REM-Schlaf-Regulation kontrovers diskutiert.

- Die Beteiligung von Noradrenalin an der REM-Schlafregulation

Bei Katzen zeigte sich nach Läsion des kaudalen Drittels des Locus coeruleus keine oder eine nur geringe Veränderung des REM-Anteils (JONES et al. 1977, HENLEY 1974), jedoch führte die vollständige Zerstörung des kaudalen

Anteils des Locus coeruleus und zugleich des Locus subcoeruleus zu einem deutlichen REM-Verlust (JOUVET 1972), der aber nach einigen Monaten reversibel ist (HENLEY 1974). Die chemische Zerstörung catecholaminhaltiger Neurone im laterodorsalen Brückendach mittels 6-Hydroxydopamin bewirkte ebenfalls einen deutlichen REM-Verlust (HOWARD 1974, PETITJEAN et al. 1972, ZOLOVICK et al. 1973); in einer Studie wird jedoch über ein gegenteiliges Ergebnis berichtet (PANKSEPP 1973).

Die meisten Untersucher bedienen sich pharmakologischer Substanzen, die in die Synthese, Freisetzung und Wiederaufnahme in die Vesikel sowie in den Abbau der Catecholamine eingreifen oder die adrenergen Rezeptoren beeinflussen. Im Tierversuch bewirken Substanzen, die die Noradrenalin/Dopamin-Aktivität steigern, wie L-Dopa (WYATT 1972), d- und l-Amphetamin (GILLIN et al. 1975), Kokain (POST et al. 1974), der Dopaminagonist Pirebidil, Methylphenidat (HAIG et al. 1975) und Clonidin (AUTRET et al. 1976), übereinstimmend einen REM-Abfall. Dabei fiel auf, daß Substanzen mit überwiegend dopaminergener Wirkung einen wesentlich stärkeren Effekt hatten als beispielsweise der weitgehend reine Noradrenalinagonist Clonidin.

Die Gabe von Catecholaminantagonisten, wie AMPT, bewirkte bei Katzen eine Zunahme von REM-Schlaf (STEIN et al. 1974), der bei Ratten jedoch ausblieb (MARANTZ 1967). Reserpin zeigte ein dosisabhängiges Verhalten; es führte in niedriger Dosierung zu einem REM-Anstieg (STERN 1973, HARTMANN 1973, COULTER 1971), in hoher Dosierung zu einer Abnahme von REM-Schlaf (JOUVET 1972), und nach zusätzlicher L-Dopa-Applikation kam es zu einer beschleunigten REM-Wiederkehr (JOUVET 1972). Zu beachten ist allerdings, daß Reserpin und AMPT auch auf andere Amine wirken. Übereinstimmend wird berichtet, daß die Gabe von α -Methyldopa, das in den falschen Transmitter α -Methylnoradrenalin umgewandelt wird, bei Katzen zu einer deutlichen REM-Unterdrückung führt (MORGANE 1977).

Gänzlich divergierend sind die Befunde nach pharmakologischer Stimulation oder Blockade adrenerger und dopaminergener Rezeptoren. So läßt sich einerseits ebenso durch Hemmung der Noradrenalinsynthese und Stimulation von α_1/α_2 - und postsynaptischen Dopaminrezeptoren, wie auch durch Gabe von

α_2 - oder β -Blockern, die die Blut-Hirn-Schranke passieren, ein verminderter REM-Anteil erzielt; andererseits wird durch Applikation von Blockern der α_1 - und der postsynaptischen Dopaminrezeptoren ein Anstieg des REM-Anteils bewirkt (MONTI 1983).

Diese insgesamt widersprüchlichen Befunde lassen heute noch keine Aussage darüber zu, in welcher Weise Noradrenalin eventuell an der Regulation des REM-schlafes beteiligt ist. Dennoch scheint es zumindest, als sei Noradrenalin einer von mehreren Faktoren, die den REM-Schlaf regulieren, nicht jedoch der entscheidende Faktor zur Initiierung und Aufrechterhaltung des REM-Schlafes. Noradrenalin scheint lediglich modulierend auf diesen einzuwirken.

Interessant sind Untersuchungen, die eine Beeinflussung des serotoninergen Raphé-Systems durch noradrenerge Leitungsbahnen aus dem Locus coeruleus wahrscheinlich machen. Fluoreszenzuntersuchungen zeigen einen engen Zusammenhang entsprechender Neurone, ohne daß bisher Synapsen nachgewiesen wurden (DAHLSTRÖM und FUXE 1964). Weiterhin steigen nach Zerstörung des dorsalen noradrenergen Bündels mit nachfolgendem Noradrenalinabfall die Tryptophan- und 5-HIAA-Konzentration bei konstantem 5-HT-Gehalt. Dies spricht für einen vermehrten Serotoninumsatz und könnte auf eine kontrollierende Funktion der noradrenergen Fasern auf die serotoninerge Raphé hindeuten.

1.2.2.2 Dopamin

Die Zerstörung dopaminreicher Hirnstrukturen im Tierversuch führte ursprünglich zu Ergebnissen, die dem Dopamin eine wichtige Funktion in der Ausprägung des Wachverhaltens zubilligten, jedoch keinen wesentlichen Einfluß auf das elektroenzephalographische Bild im Wachzustand (JONES et al. 1979, KOVACEVIC 1976).

Dem steht allerdings eine Vielzahl an pharmakologischen Untersuchungen sowie die Beobachtung von Krankheitsbildern (Morbus Parkinson, Schizophrenie) gegenüber, die mit Veränderungen der Dopaminkonzentration einhergehen. So

wird von einem Teil der Patienten mit Morbus Parkinson über Schlafstörungen im Sinne eines erheblichen REM-Verlustes berichtet, der durch Gabe von L-Dopa deutlich gebessert wurde (MOURET 1975).

Die intraventrikuläre Injektion von Dopamin in das Gehirn von Katzen steigerte den REM-Schlaf signifikant für zwei Stunden (HARTMANN und ZWILLING 1975).

Dopamin selbst ist eine Substanz, die dosisabhängig auf verschiedene Dopamin-rezeptoren wirkt. In niedriger Dosis ist es ein Agonist präsynaptisch, inhibitorischer D_2 -Rezeptoren, in hoher Dosierung ein Agonist postsynaptischer stimulierender D_1 -Rezeptoren (SCHACHTER et al. 1980). Diese Kenntnis verschiedener Rezeptoren könnte die Wirkung einiger Substanzen erklären, die im Tierexperiment dosisabhängig zu entgegengesetzter Wirkung führen.

Apomorphin, ein DA-Agonist, stimuliert in hoher Dosis die postsynaptischen, in niedriger Dosierung die präsynaptischen Rezeptoren und führt bei der Ratte und der Katze zu gesteigerter Wachheit oder zu einem REM-Anstieg, wohingegen die zusätzliche Gabe von spezifischen DA-Antagonisten, wie Haloperidol und Spiroperidol, dosisabhängig den REM-Schlaf senkt (JOUVET 1981, KAFI und GAILLARD 1976, MEREU et al. 1979).

In der letzten Zeit wurde der Einfluß von γ -Hydroxybutyrat auf das Schlafprofil von Katzen und Ratten untersucht. Diese Substanz wirkt spezifisch auf DA-Rezeptoren (STOCK et al. 1973, WALTERS et al. 1972) und führt in hohen Dosen zu einem Abbruch der DA-Neuronentätigkeit mit nachfolgend geringerer DA-Freisetzung - möglicherweise verbunden mit einer Stimulation präsynaptischer DA-Rezeptoren (CARLSSON et al. 1972, STOCK et al. 1980b). Dies bedingt einen Abfall des REM-Schlafanteils; die niedrige Dosis wirkt entgegengesetzt (CHERAMY et al. 1977). Die endgültige Interpretation dieses Ergebnisses steht noch aus, da auch andere Wirkmechanismen denkbar sind als nur die Beeinflussung über DA-Rezeptoren.

Die vorliegenden Ergebnisse aus Tierversuchen bezüglich der Rolle von DA an der Regulierung des REM-Schlafes lassen sich am besten in der Schlußfolgerung von STOCK (1982) in seinem Review-Artikel zusammenfassen:

"In conclusion: It is hypothesized that DA acts on REM-sleep generation. This is not achieved in an all-or-non fashion. Rather it appears that DA needs to be released and must be present in critical amounts within the synaptic clefts in order to trigger or maintain some - probably phasic - aspects of REM-sleep."

1.2.3 Untersuchungen am Menschen

Neben den soeben ausführlicher dargestellten Ergebnissen für einige Transmitter, denen eine Beteiligung an der Regulation des Schlaf-Wach-Zyklus zugesprochen wird, gibt es ferner Hinweise darauf, daß auch ACh sowie einige Peptide und Peptidhormone (Schlaffaktor, Faktor D) dabei eine Rolle spielen. Die genannten Befunde wurden jedoch nahezu vollständig im Tierexperiment erhoben, während für den Menschen bisher nur wenige Ergebnisse bekannt sind. Da neurophysiologische und biochemische Verfahren, deren Anwendung im Tierexperiment möglich ist, bei der Untersuchung des menschlichen Schlafes nicht herangezogen werden können, beschränken sich die Untersuchungen zur Physiologie und Pathologie des Schlafes vorwiegend auf Studien mit Neuropsychopharmaka. Es wurden dabei bisher überwiegend Schlafmittel untersucht, wobei jedoch die Frage der Schlafregulation durch definierte Neurotransmitter im Hintergrund stand.

Untersuchungen mit Antidepressiva zeigten übereinstimmend einen REM-Abfall mit anschließendem Rebound nach Absetzen der Medikamente (HARTMANN 1978). Untersuchungen mit Neuroleptika als DA-Antagonisten waren hingegen widersprüchlich. Sehr hohe Dosen führten zu einer REM-Reduktion, niedrige Dosen eher zu einem REM-Anstieg, wobei die Effekte jedoch insgesamt nur schwach ausgeprägt waren. HARTMANN (1978) berichtete, daß nach mehrwöchiger Gabe von Chlorpromazin ein signifikanter Abfall in der Häufigkeit der REM-Perioden zu beobachten ist.

Hinzuweisen ist auf die Tatsache, daß Neuroleptika keinesfalls sehr spezifische DA-Antagonisten sind, da eine Substanz, wie beispielsweise Chlorpromazin, nicht nur DA-, sondern auch NA-, 5-HT- und Histamin-Rezeptoren blockiert.

Ähnlich unspezifisch wirkt L-Dopa, eine DA- und gleichzeitig auch NA-Vorstufe mit zusätzlicher Beeinflussung des Serotoninsystems. Beim Menschen steigern hohe Dosen von L-Dopa die Wachheit, mittlere Dosen führen zu einem erhöhten REM-Anteil und erhöhter REM-Dichte, und geringe L-Dopa-Gaben steigern sofort den REM-Schlaf (WYATT und GILLIN 1976). GILLIN (1973) hingegen berichtete über einen verzögerten REM-Eintritt bei Infusion von L-Dopa während des NREM-Schlafes und bei Infusion in der REM-Phase über eine erhebliche Verkürzung dieser Phase.

In einer Untersuchung von CORSINI und CIANCHETTI (1981) wurde Apomorphin als nahezu spezifischer DA-Agonist in seiner Wirkung auf das Schlafprofil untersucht, wobei sich ein deutlicher REM-Abfall unter der Medikation nachweisen ließ (siehe Kapitel 4).

1.3 Lisurid

Lisurid ist die generische Bezeichnung für ein von der Isolysergsäure abgeleitetes halbsynthetisches Mutterkornderivat (Abb. 1).

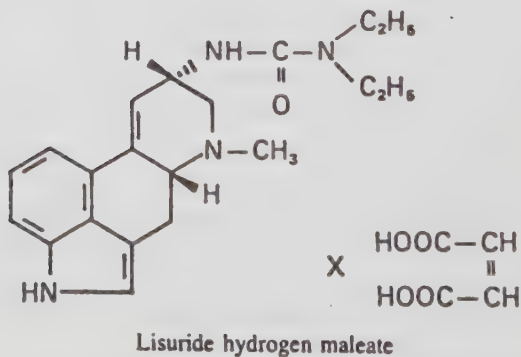


Abb. 1: Strukturformel von Lisurid

3-(10,10a-Didehydro-7-methyl-9a-ergolinyl)-1,1-diäthylharnstoff als Hydrogenmaleat

Bezüglich der Beeinflussung des Monoaminsystems durch diese Substanz wurde von HOROWSKI und WACHTEL (1976) beschrieben, daß Lisurid bei Mäusen stark dopaminerg wirkt. KEHR (1977) zeigte bei Ratten unter Lisurid eine erhöhte DA-Konzentration im Gehirn, einen verzögerten DA-Abfall nach Synthesehemmung sowie eine Verminderung der Tyrosin-Hydroxylierung.

Weitere Experimente belegen jedoch eine Dosisabhängigkeit der Lisuridwirkung. So fällt die Tyrosin-Hydroxylierungsrate unter niedrigen Lisuriddosen ab und steigt unter hohen Dosen an. Damit findet sich nach einer niedrigen Dosis eine verminderte Aktivität DA-haltiger Neurone ebenso wie eine erniedrigte DA-Synthese und -Freisetzung (KEHR und SPECKENBACH 1978). Es liegt hier offensichtlich eine Stimulation präsynaptischer Rezeptoren vor. Die Wirkungen lassen sich durch den DA-Rezeptorantagonisten Haloperidol hemmen. Im Gegensatz dazu spielen bei der gesteigerten DA-Synthese nach Gabe hoher Lisuriddosen möglicherweise noradrenerge Mechanismen zusätzlich zu einer Aktivierung postsynaptischer DA-Rezeptoren eine Rolle.

In diversen Tierversuchen wurden Lisurid-induzierte Verhaltensstereotypien (HOROWSKI und WACHTEL 1976, DaPRADA et al. 1977; PIERI et al. 1977), Hypothermie (HOROWSKI und WACHTEL 1976, HOROWSKI und RIEDEL 1979), antagonistische Effekte bei mit Reserpin vorbehandelten Tieren (GRÄF et al. 1976) und nicht zuletzt die inzwischen auch therapeutisch genutzte prolaktinsenkende Wirkung beschrieben (GRÄF et al. 1976, HOROWSKI et al. 1978). Man nimmt an, daß diesen Reaktionen ein direkter dopaminerger Effekt auf postsynaptische Rezeptoren zugrunde liegt, da sie einerseits auch noch nach Hemmung der Tyrosin-Hydroxylase mit AMPT fortbestehen, andererseits durch den DA-Rezeptorantagonisten Haloperidol inhibiert werden (HOROWSKI und WACHTEL 1976).

Die hohe dopaminerge Wirkung von Lisurid wird auch durch Ergebnisse von FUJITA et al. (1978, 1979) belegt, der unter in-vitro-Bedingungen zeigte, daß Lisurid äußerst effektiv die ^3H -Spiroperidolbindung an Hirnstrukturen hemmt. Bemerkenswert ist, daß sich Lisurid dabei als wirksamer erweist als Apomorphin und Haloperidol. Andererseits bindet ^3H -Lisurid selbst mit hoher

Affinität an vergleichbaren Hirnstrukturen. Hier ist Spiroperidol der beste Antagonist überhaupt, Dopamin der beste physiologische Antagonist.

So läßt sich zusammenfassend festhalten, daß Lisurid ein hochpotenter Agonist insbesondere der postsynaptischen DA-Rezeptoren ist.

Neben seiner Wirkung auf das Dopaminsystem besitzt Lisurid auch eine sehr starke Affinität zu Serotoninrezeptoren. Bereits 1961 wurde gezeigt (VOTAVA und LAMPLOVA), daß Lisurid ein peripherer Serotoninantagonist ist; in dieser Eigenschaft findet es in niedriger Dosierung Anwendung in der Migräneprophylaxe (HERRMANN et al. 1978).

In biochemischen Arbeiten (PIERI et al. 1978, KEHR 1977) wurde berichtet, daß nach Lisuridapplikation die 5-HT-Neuronentätigkeit und der 5-HT-Umsatz zurückgeht, was an einem Anstieg der 5-HT-Konzentration und einem Abfall des 5-HIAA-Spiegels sowie der 5-HTP-Bildung kenntlich wird. Offensichtlich wirkt Lisurid agonistisch nicht nur auf postsynaptische, sondern auch auf präsynaptische Serotoninrezeptoren und übt somit einen funktionellen Antagonismus aus (DaPRADA et al. 1977). Damit ließe sich erklären, daß Lisurid in Abhängigkeit von der jeweiligen Situation sowohl als Agonist als auch als Antagonist wirksam ist.

In höheren Konzentrationen zeigten KEHR (1977) und PIERI (1978) einen α -adrenolytischen und β -blockierenden Effekt (COTE et al. 1979).

In zahlreichen pharmakokinetischen Untersuchungen mit Lisurid sowohl im Tierexperiment als auch bei gesunden Probanden zeigte das prinzipielle kinetische Verhalten weitgehende Übereinstimmung (HÜMPEL et al. 1981, HÜMPEL 1983).

Lisurid wird bei oraler Applikation nahezu vollständig resorbiert. Aufgrund einer bemerkenswert hohen metabolischen Clearance von ca. 800 ml/min $\pm$ 250 ml/min bei einer einzigen Leberpassage, was etwa der angenommenen Leberdurchblutung beim Menschen entspricht, resultiert als Folge des deutlichen first-pass-Effektes eine geringe Bioverfügbarkeit von 10 - 20 % nach oraler Gabe. Die Variabilität der Lisuridplasmaspiegel nach oraler Gabe ist bei gesunden Probanden entsprechend hoch.

Nach oraler Gabe von 0.1 und 0.2 mg (HÜMPEL et al. 1981) sowie intravenöser Gabe von 0.025 mg Lisurid zeigten die Plasmaspiegel, die mittels eines neu entwickelten Radioimmunoassays bestimmt wurden, einen triphasisch verlaufenden Konzentrationsabfall (HWZ: 5, 25 und 120 min). Dieser ist vermutlich Ausdruck der Verteilung der Substanz zwischen Blut und Gewebe einerseits sowie der Rückverteilung aus dem Gewebe andererseits. Autoradiographisch fanden sich bei Ratten nach intravenöser Applikation nach 1.5 Stunden Anreicherungen in den Ausscheidungsorganen; die Lisuridmetaboliten wurden zu etwa gleichen Teilen über die Nieren und über die Galle ausgeschieden. Sowohl die Plazentaschranke als auch die Blut-Hirn-Schranke wurden frei passiert.

Mittels radioaktiv markierten Lisurids wurde 30 min nach intravenöser Gabe eine erhöhte Radioaktivität im Nucleus caudatus, Putamen, Striatum und der Hypophyse gemessen.

1.4 Fragestellung

Der eigentlichen Hauptstudie ging eine offene Pilotstudie voraus, in der folgende Fragen vorab geklärt werden sollten:

1. Läßt sich bei einer einmaligen intramuskulären Applikation von Lisurid ein Einfluß auf das Schlafprofil erkennen?
2. Wie verhalten sich insbesondere REM- und Tiefschlaf?
3. Ist das Schlafprofil ein geeigneter Prüfparameter, um nicht nur die Schlafpathologie oder die Wirkung von Schlafmitteln darzustellen, sondern ist es auch in der klinischen Pharmakologie verwendbar?

Wenn sich in der Pilotstudie Hinweise auf eine Wirkung von Lisurid auf das Schlafprofil ergeben, sollten diese im Rahmen einer doppel-blind randomisiert angelegten Hauptstudie exakt beschrieben werden.

Darüber hinaus sollte geklärt werden:

4. Sind die Änderungen im Schlafprofil auf die Dauer der maximalen Lisuridwirkung beschränkt oder länger anhaltend?
5. Kommt es im Anschluß zu einer Gegenregulation in der gleichen oder in der folgenden Nacht?
6. Welche Bedeutung haben die Lisurideffekte für die subjektiv empfundene Schlafqualität und die objektive Leistungsfähigkeit am Morgen?

2 PROBANDEN, MATERIAL UND METHODEN

2.1 Pilotstudie

Die Pilotstudie wurde einfach-blind und placebokontrolliert durchgeführt. 4 gesunde männliche Freiwillige im Alter von 30 bis 35 Jahren dienten als Probanden.

Die Studie umfaßte 5 Prüftage. Prüftag (PTG) 02 war eine Adaptationsnacht mit geklebten Gesichtselektroden, doch ohne EEG-Ableitung. An den Prüftagen 03 bis 06 wurde jeweils eine Ganznacht-EEG-Ableitung durchgeführt. Dabei diente der PTG 04 als Verurnacht, in der den Probanden um 23 Uhr einmalig 0,025 mg Lisurid i.m. injiziert wurde. An den Prüftagen 03, 05 und 06 erfolgte eine Kontrollinjektion mit jeweils 1 ml 0,9 % NaCl-Lösung.

Die Ein- und Ausschußkriterien für die Probanden, der Versuchsablauf, die Wahl der Befindlichkeitsfragebögen und psychologischen Leistungstests sowie die Auswertung der EEGs entsprechen genau der Planung, Durchführung und Auswertung der Hauptstudie und werden dort näher erläutert.

2.2 Hauptstudie

2.2.1 Probanden

2.2.1.1 Einschlußkriterien

Als Probanden fungierten 16 physisch und psychisch gesunde Männer im Alter von 20 bis 40 Jahren (s. Tab. 2) mit einem α -Grundrhythmus im EEG entsprechend der Einteilung der EEG-Grundrhythmen nach KUBICKI und HÖLLER (1980).

Die Versuchspersonen mußten in der Voruntersuchung im Schlaffragebogen B nach Görtelmeyer (SF-B) als nicht schlafgestört gelten.

Tab. 2

Probanden			
	Alter	Gewicht (kg)	Größe (cm)
I	24	68	182
II	21	80	185
III	28	74	189
IV	25	69	181
V	31	70	178
VI	20	60	173
VII	27	68	189
VIII	29	69	177
IX	30	60	180
X	26	73	174
XI	35	75	181
XII	29	81	186
XIII	30	76	182
XIV	22	64	177
XV	37	75	176
XVI	30	70	182
$\bar{x}$	28	71	181
$\pm$ SEM	4,70	6,16	4,84

2.2.1.2 Ausschlußkriterien

Das EEG durfte keine pathologischen Befunde aufweisen. Die internistische Vor- und Nachuntersuchung sowie der Laborstandard (Blutbild, Quickwert, γ GT, LDH, GOT, GPT, alkalische Phosphatase, Bilirubin, Cholinesterase, Kreatinin, Harnstoff, Blutzucker und Urinstatus) mußten Normalbefunde zeigen.

Die Probanden durften zu Beginn der Studie 4 Wochen lang keine Hypnotika und Psychopharmaka eingenommen haben und gemäß SF-B nicht an Schlafstörungen leiden.

2.2.2 Versuchsplanung

Die vorliegende Studie erfolgte placebokontrolliert unter Doppelblindbedingungen. Die Probanden, die die Ein- und Ausschlußkriterien erfüllten und nach eingehender Aufklärung über Wirkungen, Nebenwirkungen und Risiken von Lisurid ihr schriftliches Einverständnis zu der Versuchsteilnahme erklärte hatten, wurden in zwei unabhängige Gruppen ($n = 8$) eingeteilt und in Viererblöcken randomisiert.

Jeder Proband wurde in 4 aufeinanderfolgenden Nächten im Schlaflabor geprüft. Dabei konnten jeweils 2 Probanden in getrennten Labors parallel untersucht werden.

Die Prüftage 02 und 03 dienten dabei der Adaptation an die standardisierten Bedingungen des Schlaflabors, wobei am Prüftag 02 Elektroden angelegt, jedoch im Gegensatz zu Prüftag 03 keine EEG-Ableitung vorgenommen wurde. Diese Ganznacht-EEG-Ableitung am Prüftag 03 diente gleichzeitig der Ermittlung des Ausgangswertes ("Präwert"). Am Prüftag 04 wurde dem Probanden nach Anlegen der Elektroden durch einen nicht an den Untersuchungen beteiligten Arzt einmalig Placebo (1 ml 0.9 % NaCl) oder Testsubstanz (Lisurid 0.025 mg) in den Glutealmuskel injiziert. Der Prüftag 05 diente der Ermittlung eines Nachbehandlungswertes ("Postwert") mit der Frage nach möglichen Reboundeffekten.

2.2.3 Versuchsablauf

Die Probanden erschienen an den Versuchstagen gegen 21.30 Uhr. Während des Tages war es ihnen ab 12.00 Uhr untersagt, Kaffee, Tee, Coca-Cola oder Alkohol zu trinken. Vor dem Anlegen der Elektroden um 22.00 Uhr wurde von den Probanden der Schlaffragebogen C (SF-C) nach Kubicki und Mitarbeitern sowie die visuelle Analogskala Vis-A ausgefüllt.

Um 22.50 Uhr begann die Aufzeichnung einer Wachphase, deren Notwendigkeit sich daraus ergab, daß neben der Papierregistrierung der EEGs für die visuelle Auswertung auch eine Magnetbandaufzeichnung für eine spätere Analyse am Schlafphasenklassifizierungsgerät vorgenommen wurde. Die Wachphasenregistrierung erfolgte als Aufzeichnung eines Wach-EEGs bei geschlossenen Augen und artefaktfrei über 9 Blatt je 20 Sekunden. Anfang und Ende wurden durch die Epochenmarkierung 2 gekennzeichnet.

Um 23.00 Uhr wurde am Prüftag 04 die Injektion vorgenommen, das Licht gelöscht und mit der EEG-Aufzeichnung begonnen.

Während der Nacht wurden Temperatur und Luftfeuchtigkeit in den Schlafräumen konstant bei 18 °C und 55 % gehalten. Alle besonderen Vorkommnisse, wie technische Probleme, Probandenverhalten oder Geräuscheinflüsse, wurden im Protokoll dokumentiert.

Um 7.00 Uhr wurden die Probanden geweckt, nahmen nach der Morgentoilette gegen 7.30 Uhr das Frühstück ein und füllten danach die visuelle Analogskala Vis-M aus. Anschließend wurde der psychologische Leistungstest (Umstecken) an den Prüftagen 03 bis 05 durchgeführt.

2.2.4 Meßmethoden

2.2.4.1 Ableitmethodik des Ganznacht-Schlaf-EEGs

Die Ableitung des Schlaf-EEGs erfolgte entsprechend den Vorschlägen von HÖLLER und IRRGANG (1981).

Die Probanden schliefen unter konstanten Temperatur- und Luftfeuchtigkeitswerten in einem nahezu dunklen Raum, der von einer Videoanlage überwacht wurde; deren Schwarzlichtkamera benötigte lediglich ein den Probanden nicht störendes matt-violettes Licht. Die EEG-Elektroden wurden gemäß dem internationalen 10:20-System plaziert zuzüglich einer mittleren okzipitalen Elektrode (O_2) sowie jeweils einer Elektrode am Hinterrand des Mastoids (Cb_1 , Cb_2). Angelegt wurden die Elektroden F_z , C_z , P_z , O_z , Cb_1 und Cb_2 .

Die Ableitung des Ganznacht-EEGs erfolgte polygraphisch; außer dem EEG wurde ein Oberflächen-EMG der mentalen Muskulatur, das EOG sowie das EKG (2 infraklavikuläre Elektroden) abgeleitet.

Es wurden Silber-Silberchlorid-Napfelektroden (Fa. Science Trading) verwendet, die für die EEG-Ableitung mit Kollodium befestigt und deren Hohlraum mit einem elektrolythaltigen Kontaktgel (Neptic-Gel) als Leitmedium ausgefüllt wurden. Für die Ableitung des EMGs, EOGs und EKGs genügten Ag-Ag/Cl-Napfelektroden mit Nylonrand, die über doppelseitige Kleberinge fixiert wurden.

Für die qualitative Schlafableitung mußte der Übergangswiderstand an der Elektrode $\leq 5 \text{ k } \Omega$ betragen. Eine Kabellänge von mindestens einem Meter gewährleistete eine ausreichende Bewegungsfreiheit der Probanden.

Vor jeder Aufzeichnung wurde ein Eichsignal von 100 μV und 30 Hz registriert, das in einem frequenz- und amplitudenstabilisierten Generator erzeugt wurde.

Während des Schlafes wurden die EEG-Ableitungen F_z - Cb_2 , C_z - Cb_2 , P_z - Cb_2 und O_z - Cb_2 mit einer Zeitkonstanten von 0,3 s mit einem 70-Hz-Tiefpass-Filter aufgezeichnet. Weiterhin wurde ein 50-Hz-Notchfilter eingeschaltet. Über Geräte des Typs Schwarzer E 12 und Beckmann Accutrace AG wurde das EEG mit einer Papiergeschwindigkeit von 15 mm/s registriert und gleichzeitig mittels einer Bandmaschine des Typs Bell & Howell frequenzmoduliert mit einer Bandgeschwindigkeit von 15/16 ips auf Magnetband (1"-Bänder) gespeichert.

2.2.4.2 Fragebögen und Skalen zur Erfassung von Befindlichkeit, Schlafverhalten und Schlafqualität (Muster siehe Anhang)

Schlaffragebogen B (nach GÖRTELMEYER)

Der Schlaffragebogen B (SF-B) diente im Rahmen der Voruntersuchungen der Erhebung einer Schlafanamnese zur Eruiierung von Schlafstörungen (Einschlußkriterien).

Die 29 Fragen des SF-B beziehen sich auf den Zeitraum der letzten 2 Wochen und ermitteln Schlafgewohnheiten, Schlafqualität, Befindlichkeit vor und nach dem Schlaf, Tagesereignisse und deren möglichen Einfluß auf die Schlafqualität sowie Zeitangaben bezüglich Schlaflänge und Einschlaf latenzen.

Schlaffragebogen C (nach KUBICKI et al.)

Im Gegensatz zum SF-B erfaßt der SF-C als Bezugszeitraum die letzten 24 Stunden und ermittelt durch Registrierung von Einflußgrößen, die den Schlaf der kommenden Nacht beeinträchtigen können, die Schlafdisposition. Dabei werden sowohl Informationen über die Schlafdauer und die Schlafqualität der letzten Nacht als auch über den Tagesablauf unter besonderer Berücksichtigung der Einflußgrößen Arbeit, Essen, Alkohol-, Kaffee-, Tee- und Coca-Cola-Konsum, Medikamenteneinnahme oder erwartete Belastungen der folgenden Tage gewonnen. Weiterhin lassen sich Hinweise für den Nachtschlaf erzielen. Der SF-C wird in der Studie ca. 90 min vor dem Schlafengehen ausgefüllt.

Visuelle Analogskala morgens und abends (nach OTT et al.)

Die visuellen Analogskalen morgens und abends (VIS-M UND VIS-A) wurden speziell für die tägliche Meßwiederholung konzipiert mit dem Ziel, das Schlafverhalten und die nächtliche Erholung sowie das Tagesbefinden in einfacher Weise zu dokumentieren. Das Prinzip dieser graphischen Darstellung besteht darin, daß der Proband den eigenen momentanen Zustand auf einer nicht unterteilten 10 cm langen Skala markiert, auf der bereits zwei Befindlichkeits-extreme vorformuliert sind, wie z.B. "sehr zerfahren - sehr konzentriert". Die

gewonnenen Ergebnisse lassen sich dann parametrisch auf Intervallskalenniveau verrechnen. Weiterhin waren von den Probanden Fragen zu beantworten, die Hinweise auf unerwünschte hypnotikaspezifische Arzneiwirkungen geben.

2.2.4.3 Psychologische Leistungstests

Umstecken (Motorische Leistungsserie nach SCHOPPE)

Auf einer quadratischen Grundplatte sind 25 Metallstifte aus einer senkrechten Lochreihe in eine weitere umzustecken. Der Test wird fünfmal hintereinander durchgeführt; dabei wird jeweils die Durchführungsdauer registriert. Mit diesem feinmotorischen Test werden Geschicklichkeit und visuomotorische Koordination geprüft.

2.2.5 Zielvariablenbildung und Auswertemethodik

2.2.5.1 Das Schlaf-EEG

Die Auswertung der Ganznachtschlafableitungen erfolgte in Ermangelung einer allgemeingültigen automatischen Analyse visuell durch einen unabhängigen erfahrenen Auswerter; es wurden dabei streng die Kriterien der EEG-Auswertung von RECHTSCHAFFEN und KALES (1968) zugrunde gelegt.

Bei einem Papiervorschub von 15 mm/s beträgt die auf einem Blatt registrierte Schlaf-EEG-Dauer genau 20 s und entspricht einer Epoche. Somit entsprechen 30 Epochen einer Ableitungszeit von 10 min. Auf vorgefertigten Auswertebögen wurde für jede einzelne Epoche das jeweilige Schlafstadium eingetragen. Auf einem Auswertebogen sind 180 Epochen oder eine Stunde vorgesehen.

Die Graduierung des EEGs erfolgte in folgende Stadien: Wachphase, Stadium 0 (nächtliche Aufwachphasen), die Schlafstadien 1 bis 4 und REM. Es wurde darüber hinaus die (Prä-)Arousalaktivität sowie EMG, EOG und EKG registriert.

Anschließend wurden die Schlafstadienangaben über die Epochen gemäß den Regeln von RECHTSCHAFFEN und KALES (1968) geglättet und auf einen Rechner übertragen, der eine Schlaftiefenkurve (Schlafprofil) ausdrückte und den prozentualen Anteil der einzelnen Stadien am Gesamtschlaf der Nacht berechnete. In einem ergänzenden Programm wurde dann der relative Prozentanteil der Schlafstadien für die ersten 4 Nachtstunden errechnet.

Das Schlafprofil gestattet weiterhin Aussagen über die Zielvariablen Einschlaf latenz, SWS-Latenz und REM-Latenz.

2.2.5.2 Definition der EEG-Zielvariablen (nach RECHTSCHAFFEN und KALES, 1968)

Wachstadium: Als Wachstadium ist eine okzipitale α -Aktivität von wenigstens 50 % während einer Epoche definiert oder aber deutliche Zeichen des Wachseins, wie z.B. offene Augen und starker Lidschlag trotz weniger als 50 % betragender α -Aktivität/Epoche.

Stadium 1: Mehr als 50 % einer Epoche sind durch eine unregelmäßige θ -Grundaktivität gekennzeichnet einschließlich flacher δ -Wellen, die von einer schnelleren Aktivität überlagert wird. Ferner können, streng parietal beschränkt, Vertexwellen sowie biparietal synchron sogenannte steile Wellen auftreten. In diesem Schlafstadium ist der Schläfer teilweise noch in der Lage, akustische Informationen (Signale) adäquat zu beantworten.

Stadium 2: Dieses häufigste Schlafstadium ist durch den Übergang der Vertexelemente in K-Komplexe gekennzeichnet, die aus einem gekoppelten negativen mit nachfolgend deutlich positivem Ausschlag der EEG-Amplitude bestehen und mit besonderer Akzentuierung im Frontalhirn zu finden sind. Das zweite charakteristische Muster des Schlafstadiums 2 sind sogenannte Schlafspindeln: frequenzstabile Serien von 12-15/s-Wellen, die über mindestens eine halbe Sekunde amplitudenabhängig auftreten müssen.

Stadium 3: Nach RECHTSCHAFFEN und KALES (1968) wird von diesem Stadium gesprochen, wenn δ -Wellen 2/s mit einer Amplitude von 75 μ V mindestens 20 % einer Epoche repräsentieren können. Auch K-Komplexe können in diesem Stadium noch auftreten.

Stadium 4: Dieses Stadium wird zusammen mit dem Stadium 3 als Tiefschlaf bezeichnet. Wenn 50 % einer Epoche von δ -Wellen des für Stadium 3 definierten Typs besetzt werden, sind die Bedingungen für ein Stadium 4 erfüllt.

REM: Definiert ist dieses Stadium durch seine auffällig schnellen Augenbewegungen im EEG. Es finden sich folgende Charakteristika: ein α -Grundmuster oder aber unregelmäßige $\delta(\theta)$ -Aktivität, die von schnelleren Frequenzen überlagert wird, bisweilen dominieren auch okzipitale δ -Wellen. Weiterhin findet sich ein sogenanntes Sägezahnmuster; dabei handelt es sich um Wellen, die vorwiegend fronto-ventral als negativ-positive Wellen mit einer Amplitude von 20 - 70 μ V auftreten.

Arousal-Reaktion: Diese Wachreaktionen werden unterteilt in Prä-Arousal und Arousal. Bei den Prä-Arousals handelt es sich um kurzfristige α -Aufbrüche mit möglicherweise vorangegangenen K-Komplexen. Diese α -Wellen treten im Gegensatz zum α -Rhythmus des Wachzustands auch frontal auf, haben eine höhere Amplitude und häufig eine geringere Frequenz. Parallel dazu steigen Muskelaktivität und Herzfrequenz an. Die Prä-Arousals können aus Schlafstadien hervorgehen und auch unmittelbar wieder in diese übergehen. Im Gegensatz dazu liegt bei den Arousals ein eindeutiger Weckeffekt vor, auch wenn er morgens nur dann erinnert werden kann, wenn er länger als 4 min anhielt. Hierbei zeigt das EEG einen kontinuierlichen α -Grundrhythmus entsprechend dem Wachzustand.

Einschlaf latenz: Die Zeit vom Beginn der EEG-Registrierung bis zum Auftreten der ersten Epoche Stadium 2 wird als Einschlaf latenz bezeichnet. Latenzzeiten über 30 min weisen auf eine Einschlafstörung hin und können nicht mehr als normal angesehen werden.

SWS-Latenz: Als SWS-Latenz gilt die Zeit zwischen der ersten Epoche Stadium 2 und der ersten Epoche Stadium 3 oder 4. Sie gibt Aufschluß über die Einschlafteilheit.

REM-Latenz: Man definiert die Zeit zwischen der ersten Epoche Stadium 2 und der ersten REM-Epoche als REM-Latenz. Beim Fehlen schneller Augenbewegungen wird die erste REM-Epoche des zweiten Schlafzyklus gewählt.

REM-Zyklusdauer: Die Dauer einer REM-Phase in Minuten wird als REM-Zyklusdauer bezeichnet.

Zyklusdauer: Als Zyklusdauer gilt die Zeit zwischen der ersten Epoche Stadium 2 und dem Ende der nachfolgenden REM-Phase.

2.2.6 Statistische Auswertung

2.2.6.1 Schlafprofile

Der Vergleich der Schlafprofile unter Verum- bzw. Placebogabe basiert auf einfaktoriellen, multivariaten Varianzanalysen je Prüftag (Software-Programm ASPECT). Die Ermittlung der p-Schätzwerte für standardisierte Differenzen zwischen den Gruppen berücksichtigt die einzelnen Schlafstadien und erfolgt als univariate Varianzanalyse mit Hilfe des t-Tests. Die Parametrisierung der Schlafprofile berücksichtigt die Ganznacht-Ableitung sowie die ersten 4 Stunden der Nacht. Die Prozentanteile werden analog zu $Y' = \arcsin \sqrt{P/100}$ transformiert.

2.2.6.2 Psychometrie

Bei der Bewertung der Fragebögen werden die individuellen Differenzen zwischen den Prüftagen 04 und 03 sowie 05 und 03 je Merkmal zur Grundlage der Gruppenvergleiche gemacht. Es wird laut Versuchsplan ausschließlich die

Behandlung systematisch variiert. Für die Merkmale Frische, Schlafqualität, Konzentration, Ruhe und Gelassenheit wird bei Ausnahme der Nebenerscheinungen Kardinalskalenniveau angenommen.

Dabei wird folgendes biometrisches Modell zur Beurteilung eines Behandlungsmodells zugrunde gelegt:

$$Y_{ij} = \mu + \alpha_i^B + e_{ij} \\ (i = 1,2; j = 1,2, \dots 8),$$

wobei

- Y_{ij} : ein Zielmerkmal des j-ten Probanden in der i-ten Behandlung,
 α_i^B : den Behandlungseffekt und
 e_{ij} : einen Zufallsfehler symbolisiert.

Y_{ij} wird je Merkmal aus Differenzen der Prüftage gebildet, etwa

$$Y_{ij} = Y_{ij} \text{ (Prüftag 04 - 03)}.$$

Für die Verteilung der Restfehler e_{ij} wird eine Normalverteilung vorausgesetzt ($e_{ij} \approx N(0,5^2)$).

Da unter der Nullhypothese

$$H_0 : \text{Lisurid} = \text{Placebo}$$

die dann zu erwartenden Ergebnisse im Mittel um Null verteilt sind, sollten Abweichungen von diesen Erwartungen, die (falls H_0 wahr sein sollte) seltener als in 5 % aller mit $n = 8$ (bzw. 6) je Gruppe wiederholbaren gleichartigen Studien auftreten sollten, zur Ablehnung der Nullhypothese führen (Irrtumrisiko 1. Art $\alpha = 0.05$).

Da die Versuchsfrage wesentlich auf das Erkennen auch "geringer" wahrer Unterschiede zwischen Lisurid und Placebo ausgerichtet ist, sollen auch Abweichungen auf dem 10%-Niveau ausgewiesen werden. Aus den bekannten Korrelationen der Merkmale ergibt sich, daß die simultane Berücksichtigung

mehrerer Merkmale die Qualität der Beschreibung der Effekte und somit die der Beurteilung von "Veränderung" erhöht. Dabei ergeben sich aus Stichprobenumfang und Anzahl der Merkmale Grenzen für die Verfolgung dieses Zieles.

Zusammenfassend beruht die Beurteilung von Unterschieden zwischen den Gruppen auf multivariaten, einfachen Varianzanalysen.

Die Nebenerscheinungen werden sowohl einzeln je Prüftag als auch einzeln unter simultaner Berücksichtigung der 3 Prüftage ausgewertet. Weiterhin wird eine Klassifizierung der Zahl der Nebenerscheinungen mit 0, 1 - 2 und ≥ 3 vorgenommen.

3 ERGEBNISSE

3.1 Pilotstudie

In der einfachblind durchgeführten Pilotstudie zeigt sich, gemessen an den Mittelwerten aller 4 Probanden, eine deutliche Reduktion des Tiefschlafes (Stadium 3 und 4) am Prüftag 04 im Vergleich zu der Vorbehandlungsnacht von 12.3 % am Prüftag 03 auf 6.4 % am Prüftag 04. An den Prüftagen 05 und 06 liegen die Tiefschlafanteile mit 14.2 % bzw. 14.0 % wieder im Bereich der Ausgangswerte; diese Reduktion ist hochsignifikant ($p \leq 0.0005$).

Der REM-Schlafanteil verhält sich tendenziell gleichartig, doch ist die Reduktion des REM-Schlafes von 18.5 % am Prüftag 03 auf 14.1 % am Prüftag 04 nicht signifikant ($p \geq 0.15$). An den beiden Nachbehandlungs Nächten liegt der Anteil von REM mit 22.8 % und 23.3 % über dem Wert der Vorbehandlungsnacht, doch sind hierfür möglicherweise Adaptationsphänomene verantwortlich. Ein Rebound von REM- oder Tiefschlaf, der auf die Folgenacht beschränkt ist, kann nach diesen Werten nicht angenommen werden.

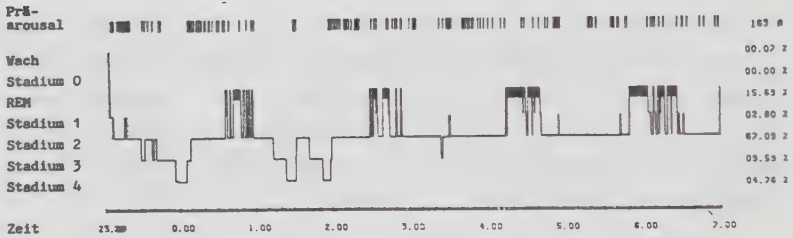
Parallel zu der REM- und Tiefschlafreduktion in der Verumnacht findet sich ein Anstieg des Stadium 2 von 61.8 % am Prüftag 03 auf 71.7 % in der Lisurid-Nacht; an den Prüftagen 05 und 06 liegt der Anteil von Stadium 2 bei 54.6 % bzw. 54.1 %. Keine wesentliche Änderung über die Prüftage erfährt das Schlafstadium 1 sowie das Wachstadium. Eine nähere Analyse der Schlafprofile zeigt, daß sich die Reduktion des REM- und Tiefschlafes entsprechend der Halbwertszeit des Lisurid vorwiegend in der ersten Nachthälfte niederschlägt und zum Morgen hin partiell wieder aufgeholt wird.

Die Auswertung der Schlafragebögen und der Protokolle über die Nachtereignisse zeigt keine Unterschiede im Vergleich der Verumnacht zu den Vor- und Nachbehandlungs Nächten.

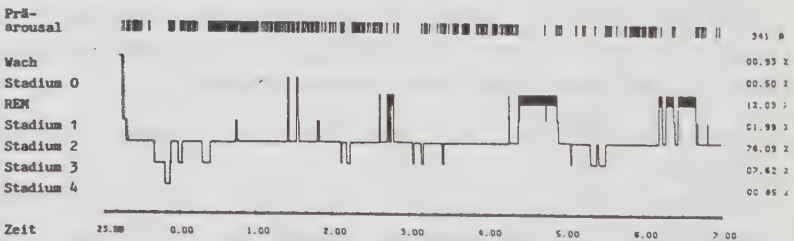
Wie die Darstellung der Schlafprofile deutlich macht, ist vor allem der erste Schlafzyklus im Sinne einer deutlich verlängerten REM-Latenz verändert, so daß es nahezu zu einer Zerstörung des ersten Zyklus kommt (Abb. 2).

Schlafprofile Proband 3 - Pilotstudie

Vorwert



0,025mg Lisurid i.m.



Nachwert

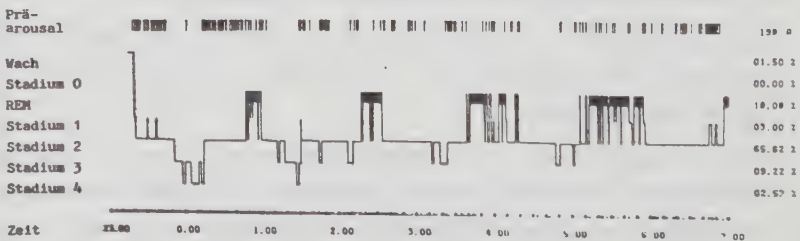


Abb. 2

3.2 Hauptstudie

3.2.1 EEG-Auswertung

3.2.1.1 Schlafprofile

Die ausgedruckten Schlaftiefenkurven gestatten bereits bei einer Gesamtbeurteilung der Profile einige Aussagen, bevor die prozentualen Anteile der Schlafstadien und ihre Veränderungen in der Verumnacht detailliert dargestellt werden:

Bei allen 8 Probanden, die in der Verumnacht Lisurid erhalten haben, findet sich im Vergleich zur Vor- und Nachbehandlungsnacht eine starke Veränderung des ersten Zyklus. Dieser Zyklus ist gekennzeichnet durch ein Fehlen der ersten REM-Phase im Anschluß an die erste Tiefschlafphase. Bei allen Probanden ist das Auftreten von REM-Schlaf erst nach einer weiteren, zumeist kurzen Tiefschlafphase zu beobachten.

Eine weitere Gemeinsamkeit der 8 Schlafprofile unter Lisurid besteht in der Reduktion des regelhaften Ablaufs der einzelnen Schlafstadien in der ersten Nachthälfte, der normalerweise zu beobachten und in der Vor- und Nachbehandlungsnacht auch vorhanden ist. Die Frequenz der Schlafstadienwechsel scheint vom optischen Eindruck her vermindert. Das Schlafprofil vermittelt bei einem Fehlen der ersten REM-Phase, einer Verminderung der Tiefschlafanteile und einem für die erste Nachthälfte untypisch starken Überwiegen des Stadium 2 den Eindruck eines flachen Schlafes sowie eines zerstörten ersten Schlafzyklus.

Das Schlafprofil in der zweiten Nachthälfte zeigt eine normale Zyklik mit regelhaftem Schlafstadienwechsel.

Bei den 6 in die Auswertung genommenen Probanden, die Placebo erhielten, lassen sich optisch keine Veränderungen gegenüber der Vor- und Nachbehandlungsnacht erkennen (Abb. 3 - 5).

Schlafprofile Proband 4

Vorwert

Prä-
arousal

Wach

Stadium 0

REM

Stadium 1

Stadium 2

Stadium 3

Stadium 4

Zeit

23.02 0. 0.30 1.00 1.30 2.00 2.30 3.00 3.30 4.00 4.30 5.00 5.30 6.00 6.30 7.00

NaCl 0,9% i.m.

Prä-
arousal

Wach

Stadium 0

REM

Stadium 1

Stadium 2

Stadium 3

Stadium 4

Zeit

23.02 0. 0.30 1.00 1.30 2.00 2.30 3.00 3.30 4.00 4.30 5.00 5.30 6.00 6.30 7.00

Nachwert

Prä-
arousal

Wach

Stadium 0

REM

Stadium 1

Stadium 2

Stadium 3

Stadium 4

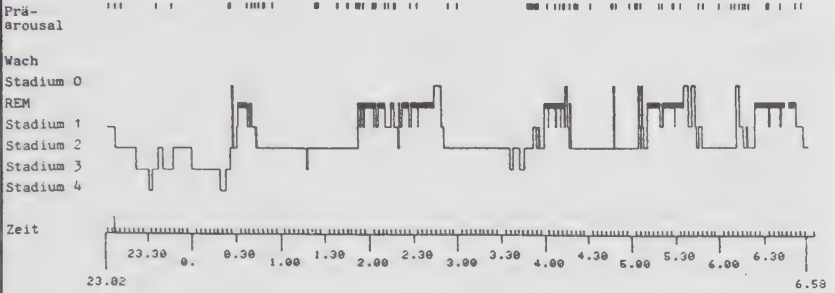
Zeit

23.01 0. 0.30 1.00 1.30 2.00 2.30 3.00 3.30 4.00 4.30 5.00 5.30 6.00 6.30 7.00

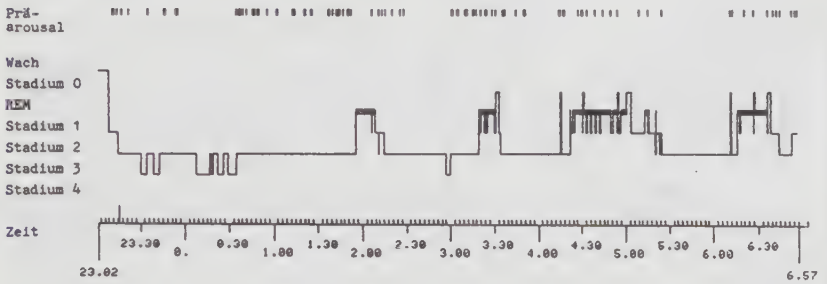
Abb. 3

Schlafprofile Proband 3

Vorwert



0,025mg Lisurid i.m.



Nachwert

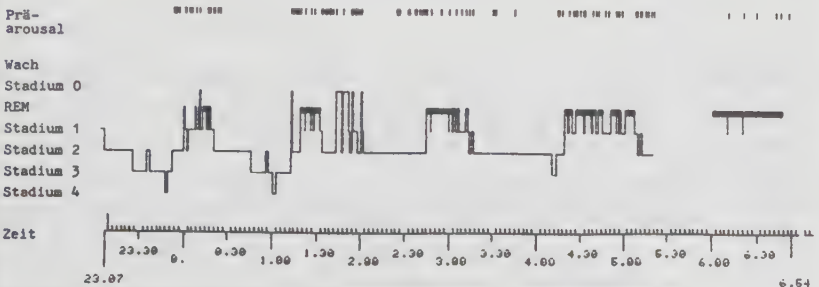


Abb. 4

Schlafprofile Proband 7

Vorwert

Prä-
arousal

Wach

Stadium 0

REM

Stadium 1

Stadium 2

Stadium 3

Stadium 4

Zeit

23.23

6.59

0,025mg Lisurid i.m.

Prä-
arousal

Wach

Stadium 0

REM

Stadium 1

Stadium 2

Stadium 3

Stadium 4

Zeit

23.00

7.00

Nachwert

Prä-
arousal

Wach

Stadium 0

REM

Stadium 1

Stadium 2

Stadium 3

Stadium 4

Zeit

23.00

6.44

Abb. 5

Die Probanden 8 und 10 werden von der EEG-Auswertung ausgenommen, da eine erhebliche Artefaktüberlagerung in den EEGs der Vorbehandlungsnacht sowohl eine qualitative Beurteilung als auch eine quantitative Aussage über einzelne Schlafstadienanteile nur begrenzt ermöglicht. Beide Probanden hatten Placebo erhalten.

Bei der Beurteilung des subjektiven Schlaferlebens, das mit den Fragebögen und Testskalen ermittelt wurde, können die Probanden 8 und 10 jedoch berücksichtigt werden; sie waren über die Problematik der Auswertbarkeit ihrer EEGs nicht unterrichtet, so daß eine Beeinflussung des Schlaferlebens durch diese Information nicht angenommen werden kann.

3.2.1.2 Zahl der Schlafzyklen und ihre Dauer

Die Zahl der Schlafzyklen bewegt sich an den Prüftagen 03 und 05 sowohl bei der Lisurid- als auch bei der Placebogruppe zwischen 3 bis maximal 5 Zyklen. Unter Lisuridbehandlung erreichte am Prüftag 04 ein Proband (Proband 14) lediglich zwei vollständige Zyklen; fünf Zyklen können bei keinem der Probanden festgestellt werden.

Bei weiterer Differenzierung zeigt sich, daß bei den Probanden 1, 6 und 13 die Zyklenzahl zwischen den Prüftagen 03 und 04 konstant bleibt, während sie bei den anderen Probanden jeweils um einen Zyklus abnimmt. Am Prüftag 05 findet sich gegenüber der Verumnacht bei allen Probanden wieder eine Zunahme um einen Zyklus.

Derartige Bewegungen in der Anzahl der Schlafzyklen lassen sich in der Placebogruppe nicht erkennen.

Bei der Betrachtung der Mittelwerte (Tab. 3) findet sich eine Abnahme in der Lisuridgruppe für die Verumnacht gegenüber der Vorbehandlungsnacht 03 und am Prüftag 05 wieder eine Zunahme, die den Ausgangswert noch übersteigt. Der Mittelwertsverlauf in der Placebogruppe zeigt über die Prüftage 03 bis 05 eine ansteigende Tendenz, möglicherweise als Ausdruck einer zunehmenden Adaptation an die Bedingungen des Schlaflabors.

Tab. 3

Anzahl der vollständigen Zyklen pro Nacht unter 0,025 mg Lisurid i. m. und Placebo		n	$\bar{x}$	SD
Lisurid	Vorwert	8	4.0	0.5
	Behandlung	8	3.4	0.7
	Nachwert	8	4.4	0.7
Placebo	Vorwert	6	3.7	0.8
	Behandlung	6	4.2	0.4
	Nachwert	6	4.3	0.8

Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich der Zahl der vollständigen Schlafzyklen lassen sich bei alleiniger Berücksichtigung der Mittelwerte nicht feststellen.

Im Gegensatz dazu ergibt die Bestimmung der Dauer des ersten Zyklus einen signifikanten Unterschied zwischen der Lisurid- und der Placebogruppe. So steigt in der Lisuridgruppe in der Verumnacht die Dauer des ersten Zyklus im Mittel der 8 Probanden von 88 min in der Vorbehandlungsnacht auf 168 min an, was einer Verlängerung um ca. 90 % entspricht. Am Prüftag 05 fällt die Dauer dieses Zyklus wieder unter die Ausgangswerte ab (Tab. 4).

In der Placebogruppe nimmt die Zyklusdauer des ersten Zyklus von 103 min am Prüftag 03 auf 76 min in der Verumnacht ab. Dies muß teilweise damit erklärt werden, daß Proband 2 entweder keine oder nur eine sehr kurze REM-Phase aufweist, was als Normvariante angesehen werden kann. Die damit verlängerte erste Zyklusdauer beeinflusst den Mittelwert entsprechend. An den

Prüftagen 04 und 05 läßt sich dies nicht reproduzieren, weil der Proband eine sehr kurze REM-Phase zeigt und die Dauer des ersten Zyklus somit nur am Prüftag 03 extrem verlängert ist.

In allen weiteren Zyklen finden sich weder bei der Lisurid- noch bei der Placebogruppe in der Zykluslänge zwischen den Prüftagen Unterschiede, die über die normale Schwankungsbreite hinausgehen.

Tab. 4

Einfluß von 0,025 mg Lisurid i. m. auf die Dauer des ersten Zyklus (min.) im Vergleich zu Placebo				
		n	$\bar{x}$	SD
Lisurid	Vorwert	8	88	21
	Behandlung	8	168	30
	Nachwert	8	74	13
Placebo	Vorwert	6	103	34
	Behandlung	6	76	23
	Nachwert	6	71	13

3.2.1.3 Einschlafzeit und Latenzzeit für SWS und REM

Die Einschlafdauer nimmt im Mittelwert in der Lisuridgruppe von 8 min am Prüftag 03 auf 14 min in der Verumnacht zu, um am Prüftag 05 wieder die Ausgangswerte anzunehmen (Tab. 5). In der Placebogruppe liegt die Einschlafdauer insgesamt höher und entspricht etwa den Werten der Lisuridgruppe in der Verumnacht.

Tab. 5

Einschlafdauer in min. unter 0,025 mg Lisurid i. m. und Placebo				
		n	$\bar{x}$	SD
Lisurid	Vorwert	8	8.7	6.0
	Behandlung	8	14.6	8.4
	Nachwert	8	8.8	7.6
Placebo	Vorwert	6	13.7	7.9
	Behandlung	6	16.8	7.3
	Nachwert	6	14.9	12.6

Innerhalb der Placebogruppe zeigt sich jedoch eine annähernde Konstanz der Einschlafdauer über die Prüftage 03 bis 05. Ein Grund für den Gruppenunterschied läßt sich nicht feststellen.

Bei der Darstellung der SWS-Latenzen wird lediglich die Latenz bis zum Auftreten des ersten Stadiums 3 berücksichtigt und auf eine Angabe der Latenz bis zum ersten Stadium 4 verzichtet, da sich für dieses Stadium bei dem insgesamt niedrigen Tiefschlafanteil (insbesondere Stadium 4) aller Probanden keine aussagekräftigen Werte ermitteln lassen.

Eine Mittelwertberechnung der Latenzzeit bis zum ersten Stadium 3 zeigt in der Lisuridgruppe einen leichten Anstieg von 35 min am Prüftag 03 auf 43 min in der Verumnacht und nachfolgenden Abfall auf 33 min am Prüftag 05 entsprechend dem Ausgangswert.

In der Placebogruppe findet sich ein kontinuierlicher Abfall der Latenzzeit von 60 min auf 50 min über die Prüftage 03 bis 05.

Wesentlich deutlichere Gruppenunterschiede werden bei der Mittelwertberechnung der REM-Latenz sichtbar. Wie schon die Ermittlung der Dauer des ersten Zyklus zeigte, steigt auch die REM-Latenz von 93 min in der Vorbehandlungsnacht auf 176 min oder um ca. 90 % in der Verumnacht an. Am Prüftag 05 liegt die Latenzzeit unter dem Ausgangswert.

In der Placebogruppe ergeben sich wie zuvor für die Stadium-3-Latenz auch für die REM-Latenz abnehmende Werte über die Prüftage 03 bis 05 (Tab. 6).

Tab. 6

Latenz bis zum Auftreten der ersten REM-Phase (min.)		n	$\bar{x}$	SD
Lisurid	Vorwert	8	93	10
	Behandlung	8	176	23
	Nachwert	8	74	18
Placebo	Vorwert	6	109	40
	Behandlung	6	94	20
	Nachwert	6	86	13

3.2.1.4 Anteile der einzelnen Schlafstadien an der Gesamtnacht

REM-Schlaf

Der REM-Anteil in der Gesamtnacht beträgt in der Lisurid- und in der Placebogruppe etwa 20 %. Während dieser Mittelwert in der Placebogruppe über die Prüftage hinweg konstant bleibt, nimmt er in der Lisurid-gruppe in der Verumnacht auf 15,9 % ab und steigt in der Nachbehandlungsnacht auf 22,8 % an (Tab. 7, Abb. 6).

Tab. 7

Einfluß von 0,025 mg Lisurid i. m. auf den REM-Anteil (%) am Schlaf der Gesamtnacht				
		n	$\bar{x}$	SD
Lisurid	Vorwert	8	19.6	3.5
	Behandlung	8	15.9	4.2
	Nachwert	8	22.8	4.0
Placebo	Vorwert	6	20.5	3.1
	Behandlung	6	20.4	4.3
	Nachwert	6	21.0	4.2

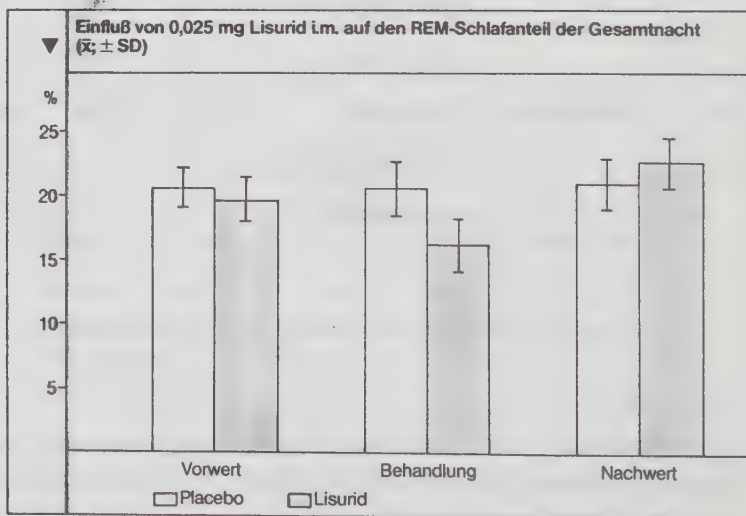


Abb. 6

Eine gleichartige Bewegung der prozentualen REM-Anteile zeigt sich auch bei der Analyse der einzelnen Probanden, die Lisurid erhalten hatten, mit Ausnahme der Probanden 1 und 7. Bei beiden Probanden findet sich ein niedriger Ausgangswert, der in der Verurnnacht ansteigt (Proband 1) oder konstant bleibt (Proband 7; Tab. 8).

Tab. 8

Einzelwertdarstellung des REM-Anteils (%) am Schlaf der Gesamtnacht unter 0,025 mg Lisurid i. m.			
Pb.-Nr.	Vorwert	Behandlung	Nachwert
01	14.3	22.5	28.6
03	22.5	16.1	25.5
06	24.4	17.9	24.6
07	19.0	19.1	24.5
09	23.2	15.6	17.6
11	18.4	12.6	20.0
13	17.4	14.9	24.3
14	17.2	8.6	17.6
Einzelwertdarstellung des REM-Anteils (%) am Schlaf der Gesamtnacht in der Placebogruppe			
Pb.-Nr.	Vorwert	Behandlung	Nachwert
02	18.8	21.6	16.7
04	23.9	19.8	27.5
05	24.2	26.5	21.5
12	20.2	13.3	20.8
15	16.2	21.5	16.2
16	19.9	19.8	23.4

Proband 1 zeigt in der Vornacht gegen 5.00 Uhr morgens eine ca. 40minütige Wachphase (miktionsbedingt mit anschließender Einschlafschwierigkeit),
Proband 7 am Prüftag 03 gegen 3.30 Uhr eine ca. 15minütige Wachphase

(Durstgefühl). Beide Wachphasen fallen in eine Zeit, in der normalerweise ein hoher REM-Anteil im Schlafprofil zu finden ist, was sich bei den Probanden in der Verum- und in der Nachbehandlungsnacht bestätigt, so daß der niedrige REM-Anteil in der Vornacht damit möglicherweise erklärt ist.

In der Placebogruppe zeigt Proband 12 einen starken REM-Abfall in der Verumnacht, ohne daß es dafür eine hinreichende Erklärung gibt. Die übrigen Probanden sind in ihren REM-Anteilen über die Prüftage hinweg im Rahmen normaler Tagesschwankungen konstant.

Die Dauer der einzelnen REM-Phasen nimmt in beiden Gruppen im Laufe der Nacht in gleichem Umfang zu. Es finden sich im Vergleich der einzelnen Prüflinge keine nennenswerten Unterschiede.

Tiefschlaf

Bei der Berechnung der Mittelwerte für die Schlafstadien 3 und 4 sowie der Summe aus beiden Stadien fällt der geringe Tiefschlafanteil am Gesamtschlaf auf. Er liegt in beiden Gruppen bei knapp 10 % und fällt in der mit Lisurid behandelten Gruppe in der Verumnacht auf ca. 7 % ab, um dann am Prüftag 05 wieder auf Werte von 10.7 % anzusteigen. In der Placebogruppe zeigen die Mittelwerte für den SWS-Schlaf keine signifikanten Änderungen (Tab. 9, Abb. 7).

Bei den einzelnen Probanden der Placebogruppe entspricht der Verlauf des Tiefschlafanteils über die Prüftage 03 bis 05 dem des Mittelwertes und zeigt eine weitgehende Konstanz (Tab. 10).

In der Lisuridgruppe ist bei den Probanden 1 und 9 nur ein geringfügiger Abfall des Tiefschlafanteils in der Verumnacht festzustellen, bei Proband 13 steigt der Anteil von Tiefschlaf am Prüftag 04 sogar an (für dieses vom Mittelwertverlauf abweichende Verhalten lassen sich keine hinreichenden Erklärungen aus den Schlafprofilen herleiten).

Tab. 9

Einfluß von 0,025 mg Lisurid i. m. auf den Tiefschlafanteil (%) am Schlaf der Gesamtnacht				
		n	$\bar{x}$	SD
Lisurid	Vorwert	8	10.0	2.2
	Behandlung	8	6.9	3.0
	Nachwert	8	10.7	3.4
Placebo	Vorwert	6	9.1	7.2
	Behandlung	6	10.1	7.4
	Nachwert	6	9.8	7.6

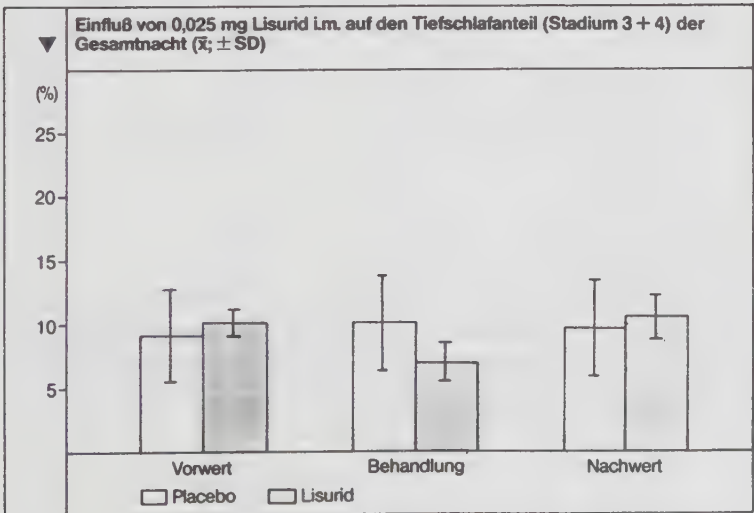


Abb. 7

Tab. 10

Einzelwertdarstellung des Tiefschlafanteils (%) am Schlaf der Gesamtnacht unter 0,025 mg Lisurid i. m.			
Pb.-Nr.	Vorwert	Behandlung	Nachwert
01	8.4	7.8	12.3
03	11.4	6.6	11.2
06	8.2	1.9	8.6
07	8.4	3.6	5.9
09	9.3	9.0	6.6
11	10.7	6.9	12.2
13	8.8	11.1	13.9
14	14.6	8.5	15.3
Einzelwertdarstellung des Tiefschlafanteils (%) am Schlaf der Gesamtnacht in der Placebogruppe			
Pb.-Nr.	Vorwert	Behandlung	Nachwert
02	13.6	9.5	8.2
04	9.4	10.4	9.1
05	3.0	3.3	2.5
12	21.0	24.0	24.5
15	4.8	4.5	7.6
16	2.7	8.9	6.9

Stadium 2

Die Mittelwerte für das Stadium 2 zeigen in der Lisuridgruppe einen Anstieg von 60,1 % am Prüftag 03 auf 68,1 % in der Verurnacht mit anschließendem Abfall auf 56,4 % am Prüftag 05. Dagegen bleibt der Anteil von Stadium 2 in der Placebogruppe an allen Prüftagen etwa konstant (Tab. 11).

Tab. 11

Einfluß von 0,025 mg Lisurid i. m. auf den Anteil (%) des Schlafstadiums 2 am Schlaf der Gesamtnacht				
		n	$\bar{x}$	SD
Lisurid	Vorwert	8	60.1	4.0
	Behandlung	8	68.1	6.2
	Nachwert	8	56.4	7.6
Placebo	Vorwert	6	62.9	8.5
	Behandlung	6	60.7	5.1
	Nachwert	6	59.9	7.4

Tab. 12

Einzelwertdarstellung des Anteils an Stadium 2 (%) am Schlaf der Gesamtnacht unter 0,025 mg Lisurid i. m.			
Pb.-Nr.	Vorwert	Behandlung	Nachwert
01	58.6	66.2	52.7
03	52.6	65.5	40.5
06	59.3	72.0	59.0
07	64.2	73.9	64.4
09	58.9	64.9	64.3
11	61.6	75.0	58.3
13	65.5	56.1	56.6
14	60.0	70.8	55.8
Einzelwertdarstellung des Anteils an Stadium 2 (%) am Schlaf der Gesamtnacht in der Placebogruppe			
Pb.-Nr.	Vorwert	Behandlung	Nachwert
02	63.5	59.3	60.6
04	62.6	63.7	59.6
05	64.9	65.4	69.0
12	47.0	52.5	49.1
15	72.2	65.3	66.7
16	67.4	58.2	54.7

Für das Stadium 2 zeigt sich bei den einzelnen Probanden ein den Mittelwerten entsprechender Verlauf über die 3 Prüftage. Eine Ausnahme bildet Proband 13, der den höchsten Stadium-2-Anteil in der Vorbehandlungsnacht aufweist (s. Tab. 12).

Eine Erklärung für den fehlenden Anstieg in der Verurnacht könnte in einer ca. 50minütigen Wachphase von 0.00 bis 0.50 Uhr am Prüftag 04 liegen, in der der Proband über Übelkeit klagte und nach einem zusätzlich notwendigen Elektrodenwechsel nicht wieder einschlafen konnte.

Eine zusammenfassende Darstellung aller Schlafstadienanteile in der Gesamtnacht und ihre Veränderung über die 3 Prüftage geben die Abbildungen 8 bis 10. Eine vergleichbare Zusammenfassung der Ergebnisse für die ersten 4 Nachtstunden zeigt Abbildung 13.

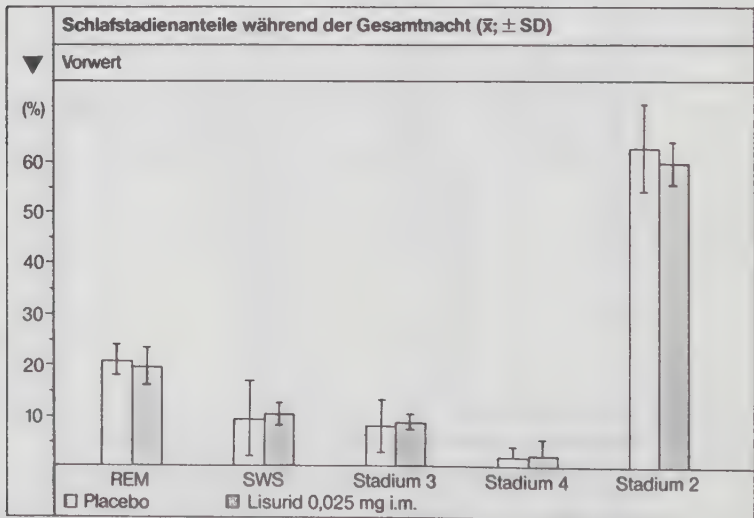


Abb. 8

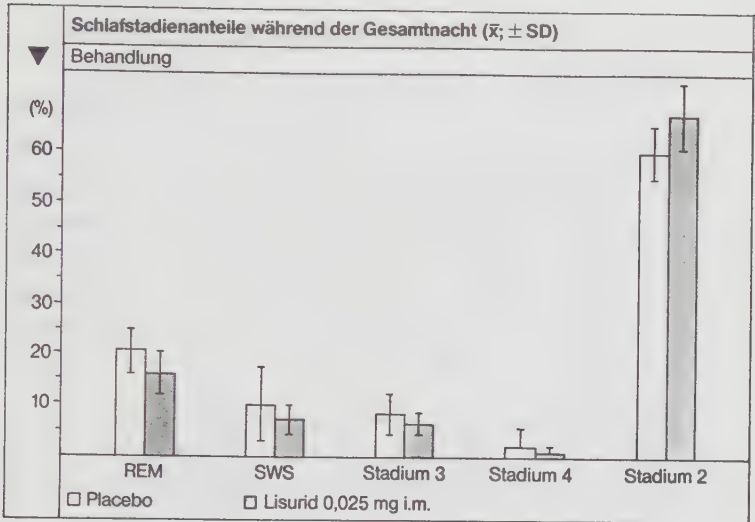


Abb. 9

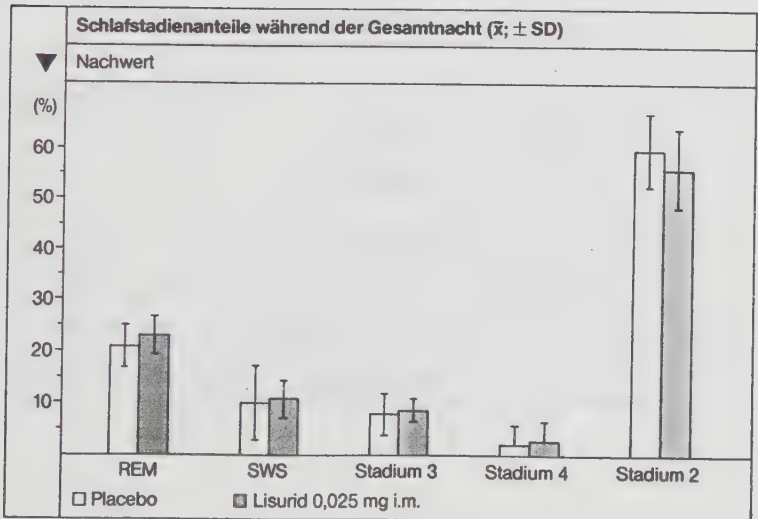


Abb. 10

3.2.1.5 Anteile der einzelnen Schlafstadien während der ersten 4 Stunden des Nachtschlafes

REM-Schlaf

Bei der Betrachtung des REM-Schlafanteils an den ersten 4 Stunden der Nacht zeigt sich ein prinzipiell gleicher Verlauf über die 3 Prüftage wie bei der Analyse der Gesamtnacht. Die Mittelwerte weisen in der Placebogruppe eine deutliche Konstanz auf (etwa 9.5 % REM-Schlaf), in den prozentualen REM-Schlafanteilen bei den einzelnen Probanden finden sich keine einheitlichen Veränderungen zwischen den Prüftagen (s. Tab. 14).

In der Lisuridgruppe fällt der Mittelwert des REM-Anteils aller 8 Probanden von 10.4 % in der Vorbehandlungsnacht auf 3.5 % in der Verumnacht ab und steigt in der Nachbehandlungsnacht auf 9.4 % an (Tab. 13, Abb. 11).

Tab. 13

Einfluß von 0,025 mg Lisurid i. m. auf den REM-Anteil (%) der ersten vier Nachtstunden				
		n	$\bar{x}$	SD
Lisurid	Vorwert	8	10.4	2.7
	Behandlung	8	3.5	1.7
	Nachwert	8	9.4	3.9
Placebo	Vorwert	6	9.6	4.0
	Behandlung	6	9.8	3.3
	Nachwert	6	8.9	4.8

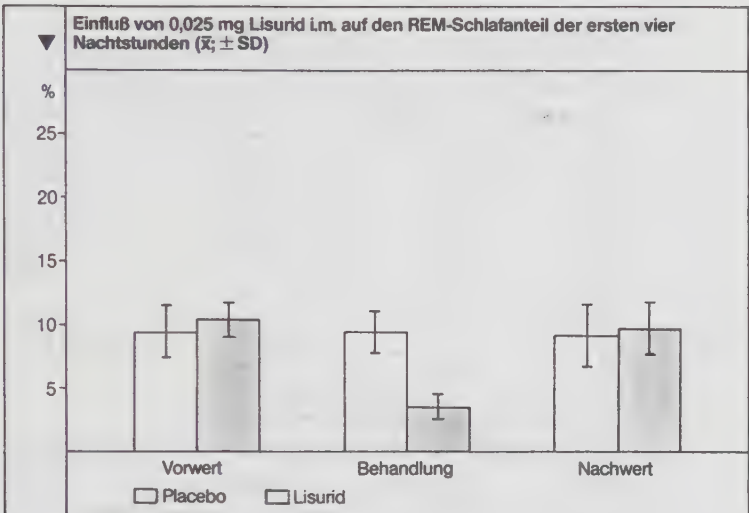


Abb. 11

Im Gegensatz zu der Gesamtnachtbetrachtung, bei der 2 Probanden in der Vorbehandlungsnacht einen geringen oder gleichgroßen REM-Anteil verglichen mit der Verurnacht aufweisen, zeigt sich in den ersten 4 Stunden des Nachschlafes bei allen 8 Probanden ein deutlicher Abfall des REM-Anteils zwischen den Prüftagen 03 und 04. In der Nachbehandlungsnacht liegt der REM-Anteil in den ersten 4 Stunden jedoch eher unter dem der Vorbehandlungsnacht; bei 2 Probanden (Proband 9 und 11) ist gegenüber der Verurnacht nur ein geringer Anstieg zu beobachten (Tab. 14). Dieser ist bei Proband 9 möglicherweise durch einen notwendigen Elektrodenwechsel am Prüftag 05 gegen 1.00 Uhr mit einer kurzen Wachphase mitbedingt. Für den fehlenden Anstieg bei Proband 11 lassen sich aus dem Schlafprofil und den Begleitprotokollen keine Erklärungen finden.

Tab. 14

Einzelwertdarstellung des REM-Anteils (%) an den ersten vier Nachtstunden unter 0,025 mg Lisurid i. m.			
Pb.-Nr.	Vorwert	Behandlung	Nachwert
01	11.0	5.9	9.2
03	11.1	2.8	8.6
06	12.6	5.5	16.0
07	10.7	3.9	7.0
09	12.3	3.4	4.9
11	6.1	3.7	4.8
13	6.5	0.6	13.0
14	13.0	2.3	11.8
Einzelwertdarstellung des REM-Anteils (%) an den ersten vier Nachtstunden in der Placebogruppe			
Pb.-Nr.	Vorwert	Behandlung	Nachwert
02	5.8	4.3	2.6
04	12.2	13.8	17.4
05	16.1	9.7	9.3
12	5.5	9.4	7.6
15	9.6	9.2	8.2
16	8.7	12.3	8.4

Tiefschlaf

Sowohl die Mittelwerte als auch die Einzelprofilanalyse in der Placebogruppe zeigen konstante Werte über die 3 Prüftage oder lediglich geringe uneinheitliche Schwankungen. In der Lisuridgruppe fällt der Mittelwert von 9.0 % in der Vorbehandlungsnacht auf 5.3 % in der Verumnacht ab und steigt in der Nachbehandlungsnacht wieder auf 9.4 % an (Tab. 15, Abb. 12).

Tab. 15

Einfluß von 0,025 mg Lisurid i. m. auf den Tiefschlafanteil (%) der ersten vier Nachtstunden				
		n	$\bar{x}$	SD
Lisurid	Vorwert	8	9.0	2.4
	Behandlung	8	5.3	2.2
	Nachwert	8	9.4	3.5
Placebo	Vorwert	6	8.3	6.7
	Behandlung	6	8.5	4.7
	Nachwert	6	7.7	5.0

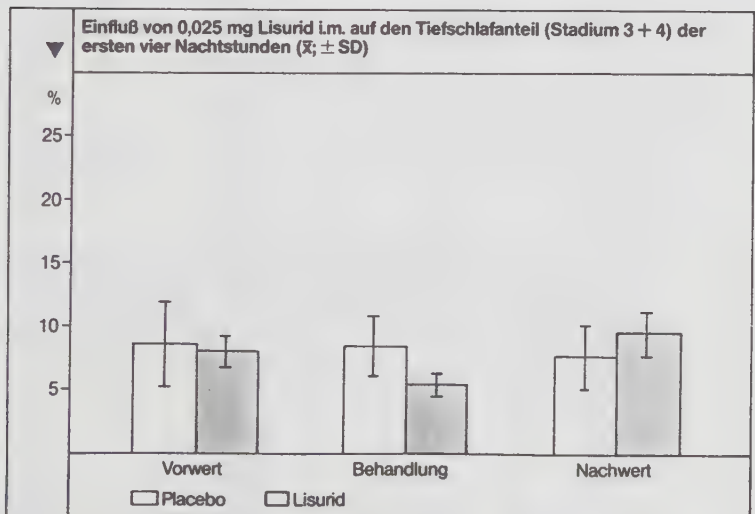


Abb. 12

Der Verlauf bei den einzelnen Probanden zeigt gegenüber der Gesamtnachtbetrachtung nur geringfügige Änderungen. Bei Proband 9, der über die gesamte Nacht nur einen geringen Tiefschlafabfall in der Verumnacht zeigt, wird dieser in den ersten 4 Stunden ein wenig deutlicher. Proband 13 zeigt nun im Gegensatz zur gesamten Nacht in den ersten 4 Stunden ebenfalls einen allerdings geringen Abfall in der Verumnacht. Unverändert ist die Tiefschlafdifferenz zwischen den Prüftagen 03 und 04 bei Proband 1. Die übrigen Probanden zeigen auch in der ersten Nachthälfte einen den Mittelwerten entsprechenden Verlauf des Tiefschlafanteils über die Prüftage 03 - 05 (Tab. 16).

Tab. 16

Einzelwertdarstellung des Tiefschlafanteils (%) am Schlaf der ersten vier Nachtstunden unter 0,025 mg Lisurid i. m.			
Pb.-Nr.	Vorwert	Behandlung	Nachwert
01	8.4	7.8	11.9
03	10.3	6.6	10.6
06	7.7	1.6	5.9
07	6.3	2.8	5.5
09	8.7	6.9	5.7
11	8.5	4.4	9.7
13	7.8	6.5	10.8
14	14.1	5.6	15.3
Einzelwertdarstellung des Tiefschlafanteils (%) am Schlaf der ersten vier Nachtstunden in der Placebogruppe			
Pb.-Nr.	Vorwert	Behandlung	Nachwert
02	13.5	9.5	8.2
04	7.5	9.2	6.5
05	2.2	3.3	1.4
12	19.0	16.4	16.7
15	4.8	4.0	7.5
16	2.7	8.9	6.0

Stadium 2

Die Mittelwerte des Anteils von Schlafstadium 2 sowie die Werte der einzelnen Probanden (Tab. 18) über die ersten 4 Stunden gleichen prinzipiell genau dem der Gesamtnacht, einschließlich des Probanden 13, der auch in der ersten Nachthälfte in der Verumnacht einen Abfall an Stadium 2 gegenüber der Vorbehandlungsnacht aufweist (Begründung siehe dort).

Der Mittelwert steigt von 31.9 % am Prüftag 03 auf 40.1 % in der Verumnacht und fällt am Prüftag 05 wieder auf 31.2 % zurück, während die Mittelwerte der Placebogruppe sich an allen Prüftagen etwa entsprechen (Tab. 17).

Tab. 17

Einfluß von 0,025 mg Lisurid i. m. auf den Anteil (%) des Stadiums 2 am Schlaf der ersten vier Nachtstd.				
		n	$\bar{x}$	SD
Lisurid	Vorwert	8	31.9	4.3
	Behandlung	8	40.1	4.0
	Nachwert	8	31.2	4.9
Placebo	Vorwert	6	35.2	4.3
	Behandlung	6	33.5	5.3
	Nachwert	6	34.4	4.7

Tab. 18

Einzelwertdarstellung des Stadium 2 – Anteils (%) am Schlaf der ersten vier Nachtstunden unter 0,025 mg Lisurid i. m.			
Pb.-Nr.	Vorwert	Behandlung	Nachwert
01	36.6	39.5	29.3
03	25.4	41.3	25.5
06	30.4	44.5	33.5
07	34.8	42.9	38.4
09	32.2	37.3	33.7
11	34.4	42.7	35.8
13	35.4	31.8	28.3
14	26.1	40.9	25.0
Einzelwertdarstellung des Stadium 2 – Anteils (%) am Schlaf der ersten vier Nachtstunden unter 0,025 mg Lisurid i. m.			
Pb.-Nr.	Vorwert	Behandlung	Nachwert
02	38.0	37.7	38.4
04	33.2	30.3	29.3
05	35.7	36.7	40.2
12	28.3	25.5	31.9
15	41.1	39.4	36.7
16	35.1	31.1	29.6

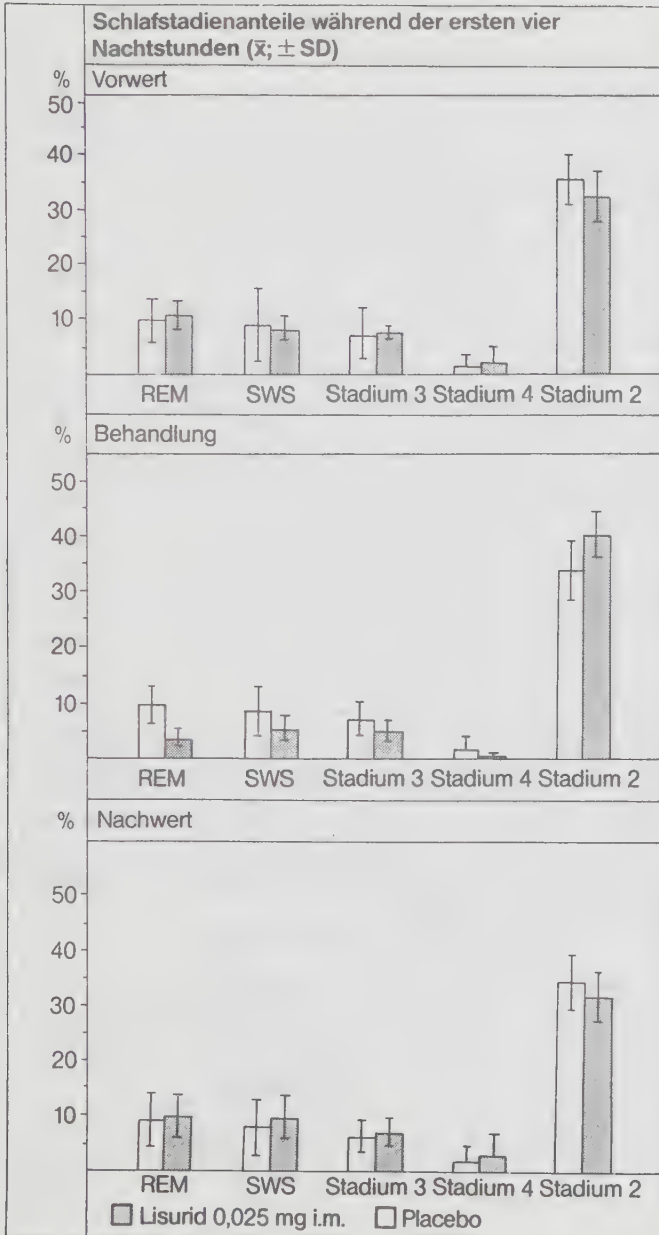


Abb. 13

3.2.1.6 Weitere EEG-Zielvariablen in der Gesamtnacht und in den ersten 4 Stunden des Nachtschlafes

Es wurden weiterhin die EEG-Parameter Wachzustand, Stadium 0, Stadium 1 sowie der Prä-Arousal-Anteil berechnet.

Die Mittelwerte der Zielvariablen Wachzustand liegen sowohl in der Gesamtnacht als auch in der ersten Nachthälfte zwischen 0 % und 0.05 % in der Lisurid- und in der Placebogruppe. Ähnlich verhalten sich die nächtlichen Aufwachphasen (Stadium 0). Ihr Anteil variiert zwischen 0.3 % und 3.9 %, jedoch lassen sich weder Unterschiede zwischen den Gruppen noch einheitliche Veränderungen zwischen zwei Prüftagen erkennen.

Der Anteil des Schlafstadiums 1 liegt im Mittel zwischen 5.7 % und 7.9 % in der Gesamtnacht und zwischen 1.5 % und 2.8 % in den ersten 4 Stunden der Nacht ohne erkennbare Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

Der Prä-Arousal-Anteil beträgt in der Gesamtnacht im Mittel 27 min, in den ersten 4 Stunden im Mittel 14 min in der Placebogruppe und ist in dieser an allen 3 Prüftagen etwa konstant. In der Lisuridgruppe steigt der Mittelwert des Prä-Arousal-Anteils der Verumnacht sowohl bei der Gesamtnachtanalyse als auch bei der Berechnung der ersten 4 Stunden an. Der Anteil liegt im Mittel der 8 Probanden am Prüftag 03 bei 37.6 min (19.0 min/erste Nachthälfte), steigt in der Verumnacht auf 41.2 min (23.8 min) an und kehrt am Prüftag 05 mit 36.1 min (18.7 min) ungefähr auf die Ausgangswerte zurück. Es fällt auf, daß in der Lisuridgruppe der Prä-Arousal-Anteil an allen Prüftagen über denen der Placebogruppe liegt, wofür sich jedoch keine Erklärung finden läßt (Tab. 19 und 20).

Tab. 19

Einfluß von 0,025 mg Lisurid i. m. auf die Präarousalaktivität (min.) während der Gesamtnacht				
		n	$\bar{x}$	SD
Lisurid	Vorwert	8	37.6	13.4
	Behandlung	8	41.2	12.5
	Nachwert	8	36.1	7.3
Placebo	Vorwert	6	26.8	11.5
	Behandlung	6	27.8	9.0
	Nachwert	6	28.0	10.6

Tab. 20

Einfluß von 0,025 mg Lisurid i. m. auf die Präarousalaktivität (min.) während der ersten vier Nachtstunden				
		n	$\bar{x}$	SD
Lisurid	Vorwert	8	19.0	6.1
	Behandlung	8	23.8	8.1
	Nachwert	8	18.7	3.8
Placebo	Vorwert	6	14.1	7.0
	Behandlung	6	14.3	4.1
	Nachwert	6	15.8	8.0

Die Schlafprofile unterscheiden sich sowohl bei Berücksichtigung der ersten 4 Stunden nach dem Einschlafen als auch der Gesamtnacht ($\alpha \leq 0.05$).

Anhand der p -Schätzwerte wird deutlich (s. Tab. 21), daß die Unterschiede im Schlafprofil unter Lisurid im Vergleich zu Placebo in der Verurnacht im wesentlichen durch die REM-Reduktion und simultane Zunahme des Schlafstadiums 2 zu beschreiben sind. Die p -Schätzwerte lassen weiterhin erkennen, daß die Unterschiede bei alleiniger Bewertung der ersten 4 Nachtstunden deutlicher sind als bei der Berechnung der Gesamtnacht.

Hingegen sind Unterschiede sowohl in der Adaptationsnacht als auch in der Nacht nach Absetzen von Lisurid selbst auf einem Niveau von $\alpha \leq 0.10$ nicht anzunehmen. Insbesondere ist am Prüftag 05 kein Reboundphänomen bezüglich des Tiefschlafanteils festzustellen.

Tabelle 22 zeigt die Schätzwerte der Korrelationskoeffizienten für die REM- und Stadium-2-Anteile.

Tab. 22: Korrelationen zwischen den ($\arcsin \sqrt{p/100}$ -transformierten) REM- und Stadium-2-Anteilen je Prüftag, getrennt bezogen auf die ersten 4 Stunden und die gesamte Nacht

	4 Stunden	ganze Nacht
Vorwert	- 0.54	- 0.74
Behandlung	- 0.80	- 0.73
Nachwert	- 0.62	- 0.67

$n = 14$, $p = 0.05$, $12 = 0.53$

Ohne Rücksicht auf mögliche Drittfaktoren kann gefolgert werden, daß die REM-Reduktion durch Stadium-2-Zunahme bzw. die Stadium-2-Zunahme durch REM-Reduktion kompensiert wird. Die Korrelationsschätzung umfaßte auch die Probanden unter Placebo, was besonders für die Prüftage 03 und 05 gerechtfertigt erscheint.

3.2.2 Ergebnisse aus Fragebögen, Skalen und psychologischen Leistungstests

Als Grundlage der Bewertung dienen die Zusammenfassungen der Ergebnisse in Tabelle 23.

Tab. 23: Zusammenstellung von Ergebnissen der Hypothesentests sowie Auflistung von p-Schätzwerten für standardisierte Differenzen zwischen den Gruppen

Merkmale	Hypothesentests Prüftag-Diff.		p-Schätzwerte Prüftage		
	04 - 03	05 - 03	03	04	05
VS-M					
● Frische			0.20	0.54	0.54
● Schlafqualität	(+)	-	0.75	0.17	0.38
● Einschlafzeit			0.43	0.32	0.18
● Durchschlafzeit	-	-	0.64	0.28	0.11
VS-A					
● Ruhe			0.60	0.16	0.12
● Frische	-	-	0.85	0.36	0.38
● Konzentration			0.81	0.47	0.05
● Gelassenheit			0.53	0.87	0.29
Umstecken (MW)	-	+	0.16	0.60	0.51
+/- = Ablehnung/Annahme von H_0 und $\alpha = 0.05$ (+)/- = Ablehnung/Annahme von H_0 und $\alpha = 0.10$ 03 = Vorwert, 04 = Behandlung, 05 = Nachwert					

Eine Beeinträchtigung des subjektiven Befindens von "Frische" und "Schlafqualität" laut Entscheidung zwischen den Polen

wundervoll frisch / schrecklich müde und lustlos (Frische)

bzw.

sehr schlechte Nacht / sehr gute Nacht (Schlafqualität)

unter 0,025 mg Lisurid i.m. ist in Relation zu Placebo i.m. am Morgen nach der Verurnacht auf dem Niveau $\alpha \leq 0.10$ gegeben, nicht jedoch am Morgen

nach Prüftag 05 (Withdrawal; s. Tab. 23, 24 und 25). Hingegen ergeben sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen bei Berücksichtigung von Ein- und Durchschlafzeit-Differenzen zum Vorwert sowie bei der Bewertung der Merkmale des VIS-A.

Die Dauer, die die Umsteckleistung charakterisiert, verkürzt sich unter Placebo deutlicher als unter Lisurid ($\alpha \leq 0.05$; Prüftag 05).

Tab. 24

Einfluß von 0,025 mg Lisurid i. m. auf die Befindlichkeitsgröße „Morgenfrische“ (vis. Analogskala in mm)				
		n	$\bar{x}$	SD
Lisurid	Vorwert	8	27.1	15.0
	Behandlung	8	41.6	13.4
	Nachwert	8	36.5	12.0
Placebo	Vorwert	6	37.4	15.5
	Behandlung	6	35.6	23.3
	Nachwert	6	31.9	17.2

Tab. 25

Einfluß von 0,025 mg Lisurid i. m. auf die subjektiv empfundene Schlafqualität (visuelle Analogskala in mm)				
		n	$\bar{x}$	SD
Lisurid	Vorwert	8	55.4	16.2
	Behandlung	8	53.5	18.8
	Nachwert	8	61.6	16.3
Placebo	Vorwert	8	53.0	12.1
	Behandlung	8	66.4	16.3
	Nachwert	8	69.6	18.7

3.2.3 Nebenerscheinungen

Die Bewertung leitet sich aus der simultanen Erfassung der Nebenerscheinungen über die Prüftage 03 bis 05 je Nebenerscheinung und aus der Klassifizierung der Zahl der Nebenerscheinungen (0, 1-2, 3) je Prüftag ab.

- Schwindel, Übelkeit, Sprechstörungen, Benommenheit, Unsicherheitsgefühl in den Beinen und Erbrechen traten weder unter Lisurid noch unter Placebo an den Prüftagen 03 bis 05 auf.
- Kopfschmerzen gaben je 2 Probanden in der Nachbehandlungsnacht 05 in beiden Gruppen und 1 Proband am Prüftag 04 unter Lisurid an.
- Je 1 Proband in den Gruppen gab Schwächegefühl an, und zwar nur am Prüftag 03 in der Placebo- und an allen 3 Tagen in der Lisuridgruppe.

Eindeutige Unterschiede zwischen Lisurid und Placebo in der Häufigkeit des Auftretens von Nebenerscheinungen ließen sich nicht sichern.

4 DISKUSSION

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen, daß Lisurid bei einer einmaligen Gabe von 0.025 mg i.m. einen eindeutigen Effekt auf das objektiv erfaßte Schlafprofil sowie auf die subjektiv am Folgemorgen empfundene Schlafqualität hat. Dies steht in Übereinstimmung mit Untersuchungen von CORSINI und CIANCHETTI (1981), die in einer der wenigen bisher am Menschen durchgeführten Untersuchungen mit Apomorphin eine Substanz verwendeten, die in ihrer dopaminagonistischen Wirkung dem Lisurid vergleichbar ist und unter deren Einfluß ebenfalls Veränderungen im Schlafprofil beschrieben wurden.

Im Vordergrund der Lisuridwirkung auf das Schlafprofil steht die Unterdrückung des REM-Schlafes während des ersten Schlafzyklus, wie sie sehr konstant sowohl in der Vorstudie als auch in der unter Doppelblindbedingungen durchgeführten, placebokontrollierten Hauptstudie feststellbar war. Diese statistisch signifikante REM-Schlafunterdrückung findet sich weder in der Vor- und Nachbehandlungsnacht der Lisuridgruppe noch in der mit Placebo behandelten Kontrollgruppe.

Neben der Wirkung auf den REM-Schlaf findet sich in der Verumnacht der mit Lisurid behandelten Probanden gleichfalls eine Verbindung des Tiefschlafanteils (Stadium 3 und Stadium 4) im ersten Schlafzyklus, wiederum im Vergleich zu der Vor- und Nachbehandlungsnacht sowie der Kontrollgruppe. Dieser Effekt war jedoch unter den kontrollierten Bedingungen der Hauptstudie deutlich geringer als die Wirkung von Lisurid auf den REM-Schlaf. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte in dem ohnehin relativ geringen Tiefschlafanteil bei den Probanden dieser beiden Studien liegen.

Allerdings entspricht dieser geringe Anteil an Schlafstadium 3 und vor allem an Schlafstadium 4 den Erfahrungswerten aus anderen Untersuchungen, die in denselben Schlaflabors wie diese Studie durchgeführt wurden. Zur Erklärung dieses Phänomens bieten sich zum einen lokale, die Laborbedingungen betreffende Faktoren an, wie zum Beispiel die Raumtemperatur oder die Laborsituation als solche, zum anderen besonders harte Kriterien in der visuellen

Auswertung der EEGs; allerdings betreffen derartige Effekte in einer kontrollierten und randomisierten Studie die Substanz- und Placebogruppe gleichermaßen. Sie können infolgedessen für die Interpretation von Medikamenteneffekten vernachlässigt werden.

Weiterhin ist aus Arbeiten von BROWN (1979) sowie ROSADINI und BALESTRA (1983) bekannt, daß sich der Anteil der einzelnen Schlafstadien mit der Dauer der Adaptation an eine neue Schlafumgebung, d. h. mit der Zahl der Adaptationsnächte, verändern kann und eine statistisch nicht mehr erkennbare Schwankung zwischen zwei Prüftagen erst nach fünf Adaptationsnächten erreicht ist.

Ein derartiger Adaptationseffekt müßte entsprechend der vorliegenden Literatur zu einer Zunahme des REM- und Tiefschlafanteils führen und nicht wie in der Lisuridgruppe dieser Studie zu einer deutlichen Abnahme. Sollten sich Lisuridwirkung und ein möglicher Adaptationseffekt überlagern, so müßte demzufolge aufgrund der entgegengesetzten Beeinflussung der Schlafstadienanteile die Lisuridwirkung nach einer vollständigen Adaptation noch deutlicher ausfallen. Im übrigen sollte eine derartige Änderung der Schlafstadienanteile natürlich ebenfalls die placebobehandelte Kontrollgruppe in gleicher Weise betreffen.

In der vorliegenden Arbeit jedoch zeichnet sich die Placebogruppe durch eine ausgeprägte Konstanz der Anteile von REM- und Tiefschlaf über alle drei Prüftage aus, so daß eine deutliche Adaptationswirkung nicht angenommen werden kann.

Für eine eindeutige Substanzwirkung auf den REM-Schlaf und - in geringerem Maße - auch auf den Tiefschlaf spricht auch der Umstand, daß diese Änderungen im Schlafprofil stets den ersten Schlafzyklus betreffen. Diese vom visuellen Eindruck her noch deutlicher als von den reinen Prozentangaben und Absolutwerten der Schlafstadien ablesbare Veränderung des Schlafzyklus zeichnet sich durch ein fast völliges Fehlen der ersten REM-Phase aus, was sich in einer Abnahme des REM-Anteils sowie einer ca. 90%igen Zunahme der

Zykluslänge des ersten Schlafzyklus und einer Zunahme der REM-Latenz in der gleichen Größenordnung ausdrückt. Parallel dazu und mit statistisch hoher Korrelation steigt der Anteil an Stadium-2-Schlaf besonders in diesem ersten Schlafzyklus deutlich an.

Die wesentlichen Veränderungen im Schlafprofil betreffen somit den Zeitraum, in dem aufgrund der Pharmakokinetik des intramuskulär verabreichten Lisurid ein maximaler Effekt angenommen werden muß. So ermittelte DOROW (1982) an gesunden Probanden die Lisurid-Plasmaspiegel nach einmaliger intramuskulärer Injektion von 0,05 mg und 0,025 mg Lisurid.

Abbildung 14 zeigt die Mittelwerte der Konzentrationsverläufe von 4 Probanden. Die terminale Halbwertszeit liegt bei ca. einer Stunde.

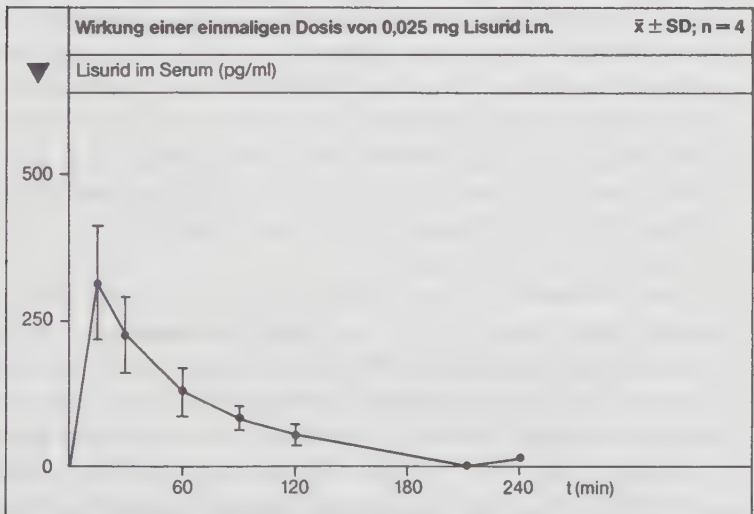


Abb. 14: Verlauf des Lisurid-Serumspiegels nach einer einmaligen Gabe von 0,025 mg Lisurid intramuskulär bei 4 gesunden Freiwilligen (DOROW, persönliche Mitteilung)

Eine gleichartige Beobachtung wurde von QUINN et al. (1983) auch bei Patienten mit Morbus Parkinson gemacht, die mit 0.15 mg Lisurid intravenös behandelt wurden. Die Autoren berichten über eine maximale Wirkung sowohl auf die Parkinsontrias Rigor, Tremor und Akinesie als auch bezüglich des Auftretens von Nebenwirkungen in einem Zeitraum zwischen 15 und 90 min nach Lisuridinjektion. Der Vergleich der Lisuridwirkungen auf die - anhand der Pharmakokinetik festgelegten - ersten 4 Stunden der Nacht mit einem Effekt auf die gesamte Nacht zeigt, daß die Veränderungen in den ersten Nachtstunden ausgeprägter sind als in der Gesamtnacht. So entsteht der Eindruck, daß als Folge des intensiven Substanzeffektes auf den ersten Schlafzyklus eine Art "Rebound" bereits in derselben Nacht auftritt, d. h. der zu Beginn ausgefallene REM-Schlaf gegen Morgen wieder teilweise kompensiert wird.

Allerdings läßt sich dieser Eindruck nicht anhand längerer REM-Phasen im Vergleich zu der Vor- und Nachbehandlungsnacht sowie der Placebogruppe belegen. Beurteilt man jedoch nicht allein die relativen Prozentangaben des REM-Anteils an den einzelnen Prüftagen, sondern rechnet die Differenzen zwischen den Prüftagen in absolute Minutenangaben um, so wird deutlich, daß die während des ersten Schlafzyklus eingebüßten 20 bis 30 min REM-Schlaf, selbst bei einem partiellen Rebound in den Folgezyklen, sich derart auf die nachfolgenden REM-Phasen verteilen können, daß ein signifikanter Unterschied im Vergleich mit der Placebogruppe nicht zu erwarten ist.

Neben dem eindeutigen Effekt von 0.025 mg Lisurid intramuskulär auf das objektiv erfaßte Schlafprofil läßt sich auch in den subjektiven Tests eine leichte Beeinträchtigung der Schlafqualität feststellen. Dabei ist es sehr wahrscheinlich, daß das verringerte Frischegefühl nach dem Aufwachen eine Folge der deutlichen Störung des physiologischen Schlafprofils und kein hier-von unabhängiger Effekt ist. Somit scheint also nicht nur die Schlafdauer und -tiefe, sondern auch ein intaktes Schlafprofil für die subjektive Erholungswirkung des Schlafes wichtig zu sein. Es ist in diesem Zusammenhang von Bedeutung, daß unter Lisurid im Vergleich zu der Placebogruppe keine Nebenwirkungen registriert wurden, d. h., daß hier ein weitgehend spezifischer

Substanzeffekt auf den Schlaf und die Schlafqualität vorliegt und keine Störung des Schlafes über eine allgemeine Beeinträchtigung von Körperfunktionen angenommen werden muß.

Weiterhin konnte in anderen Studien (SUCHY und HOROWSKI 1984) gezeigt werden, daß die parenterale Gabe von 0,025 mg Lisurid praktisch keinen Einfluß auf die Körpertemperatur hat, womit eine Störung des Schlafprofils, beispielsweise durch eine Lisurid-bedingt veränderte Stoffwechsellage, gleichfalls sehr unwahrscheinlich ist. Beim Gesunden sind in der Dosierung von 0,025 mg, wie sie auch in der vorliegenden Arbeit gewählt wurde, bisher lediglich eine prolaktinsenkende Wirkung (HOROWSKI et al. 1978) sowie ein sporadischer Anstieg des Wachstumshormons STH (DOROW 1983, GRÄF 1983) nachgewiesen.

Die genannten Wirkungen von Lisurid auf den Hypophysenvorderlappen sind auf eine direkte Beeinflussung monoaminer Rezeptoren (siehe 1.3) zurückzuführen, und es ist anzunehmen, daß den Veränderungen des Schlafprofils ein gleichartiger Wirkungsmechanismus zugrunde liegt.

Bevor diese Fragen jedoch näher diskutiert werden, gilt es hervorzuheben, daß die jetzt vorliegenden Studien zeigen, daß das Schlafprofil gesunder Probanden ein überaus empfindliches Testsystem zum Erkennen von Wirkungen verschiedener Pharmaka mit Einfluß auf das ZNS darstellt. Diese hohe Empfindlichkeit eröffnet die Möglichkeit, Wirkungen bzw. Nebenwirkungen von Medikamenten – und nicht nur ausschließlich von Schlafmitteln – auf eine wesentliche Leistung und Funktion des ZNS in einer objektiven Weise zu erfassen und zu quantifizieren. Sollte es darüber hinaus möglich sein, die Frage zu klären, welche Neurotransmittersysteme in ihrer Funktion beeinflußt werden müssen, um bestimmte Änderungen im Schlafprofil zu erreichen, dann ist die Erfassung des Schlafprofils eine weitere wertvolle Hilfe zur Beschreibung des Wirkungsmechanismus von Pharmaka, die das ZNS beeinflussen.

Gegenüber der bisher praktizierten Ableitung des spontanen Wach-EEGs unter Pharmakaeinfluß hat das Verfahren der Ganznacht-EEG-Ableitung den Vorteil, daß hier einerseits nicht nur Prozesse der Hirnrinde erfaßt werden und es sich andererseits nicht nur um ein Beschreiben von in ihrer Bedeutung bisher weitgehend ungeklärten Phänomenen des Oberflächen-EEGs handelt, sondern mit dem Schlaf zugleich ein Bezug zu einer sehr wichtigen Funktion des ZNS besteht.

Im weiteren bleibt zu diskutieren, welcher Wirkungsmechanismus der Unterdrückung des REM-Schlafes durch Lisurid zugrunde liegt. Wie bereits in der Einleitung ausgeführt, konnte im Tierexperiment in pharmakologischen, biochemischen und neurophysiologischen Testmodellen eine sehr hohe Affinität von Lisurid sowohl zu Dopamin- als auch zu Serotoninrezeptoren gezeigt werden (FUJITA et al. 1978 und 1979). Sieht man von dem nur schwer zu interpretierenden migräneprophylaktischen Effekt einer chronischen Lisuridbehandlung (als Cuvalit®) ab, dem möglicherweise ein peripherer Serotoninantagonismus zugrunde liegt (HERRMANN et al. 1978), so sind auch beim Menschen für die in dieser Studie verwendete parenterale Dosis von 0.025 mg Lisurid ausschließlich dopaminerge Wirkungen beschrieben worden:

- eine Prolaktinsenkung beim gesunden Probanden wie auch bei Patienten mit Hypophysentumoren und konsekutiver Hyperprolaktinämie (HOROWSKI 1978, De CECCO et al. 1979)
- eine positive Beeinflussung der Parkinsonsymptome Rigor, Akinesie und vor allem Tremor (LIEBERMAN et al. 1980, SCHACHTER et al. 1980)

Damit liegt es nahe, für die Hemmwirkung von Lisurid auf den REM-Schlaf ebenfalls einen dopaminergen Wirkungsmechanismus anzunehmen. Hierfür sprechen auch die wenigen bisher am Menschen durchgeführten Untersuchungen (CORSINI und CIANCHETTI 1981), in denen der vergleichsweise reine Dopaminagonist Apomorphin ohne Einfluß auf Noradrenalin und Serotonin in seiner Wirkung auf das Schlafprofil untersucht wurde:

Zuerst wurde 9 Versuchspersonen eine nicht emetisch wirkende Dosis Apomorphin (10 - 20 µg/kg Körpergewicht) intramuskulär injiziert; im Schlafprofil zeigten sich keinerlei Veränderungen. In einem zweiten Versuchsdurchgang wurde 10 Probanden in einer placebokontrollierten, randomisierten Studie Apomorphin über 3 Stunden in der Nacht infundiert. Während der Infusion fanden sich folgende Veränderungen im Schlafprofil bei einer Dosis von 10 - 20 µg/min $\pm$ 0.20 - 0.25 µg/kg/min:

- vollständiges Ausbleiben des REM-Schlafes,
- signifikanter Rückgang des Stadiums 4 mit einer entsprechenden Zunahme an Stadium 2 (Abb. 15 und 16).

Niedrigere Dosen (0.12 - 0.08 µg/kg/min) zeigten eine proportional geringere Wirkung, die bei einer extrem niedrigen Dosis (0.02 - 0.01 µg/kg/min) gänzlich ausblieb (CIANCHETTI et al. 1981).

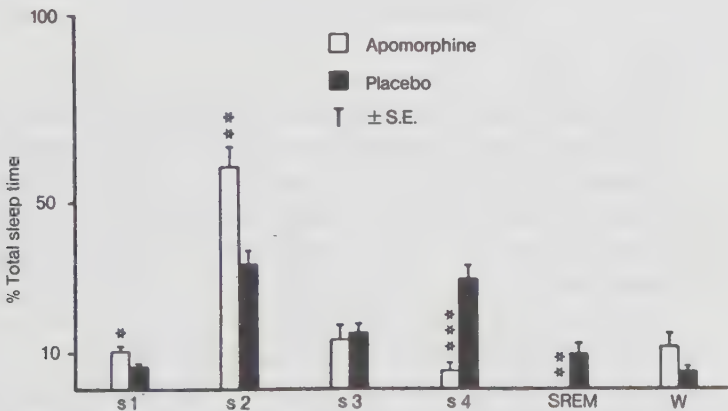


Abb. 15: Darstellung der relativen Schlafstadienanteile während einer 180minütigen Infusion von Apomorphin und Placebo bei 10 Probanden

* = $p \leq 0.05$ ** = $p \leq 0.01$ *** = $p \leq 0.001$

(entnommen aus: CIANCHETTI et al. 1981)

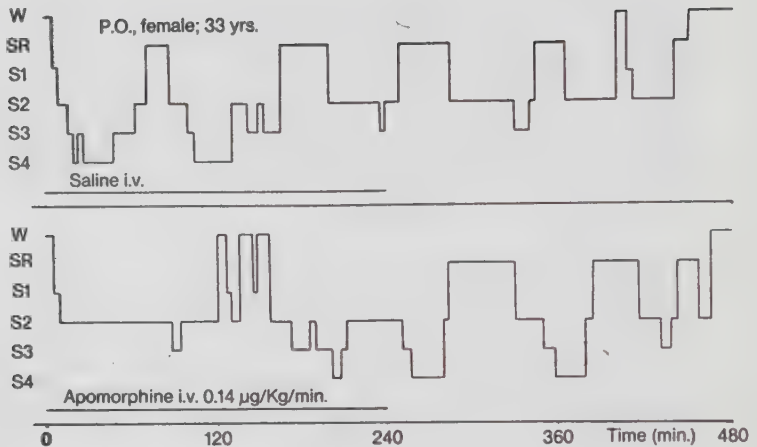


Abb. 16: Schlafprofil eines Probanden während einer 240minütigen Infusion von Apomorphin und Placebo
(entnommen aus: CIANCHETTI et al. 1981)

Daraufhin wurden in einem weiteren Versuch vor einer vierstündigen Apomorphininfusion die spezifischen Dopaminrezeptorantagonisten Haloperidol (2 mg) und Sulpirid (100 mg) intramuskulär injiziert und das Schlafprofil aufgezeichnet. Sowohl Haloperidol als auch Sulpirid hemmten gleichermaßen gut die Wirkung von Apomorphin auf das Schlafprofil, so daß sich keine Unterschiede zwischen Placebo allein, Placebo + Sulpirid sowie Sulpirid + Apomorphin zeigten (Abb. 17).

Demgegenüber war der Dopaminrezeptorantagonist Domperidon (8 - 12 mg) i.m., der die Blut-Hirn-Schranke so gut wie nicht passiert, ohne Wirkung auf das durch die Apomorphininfusion veränderte Schlafprofil, so daß Apomorphin offensichtlich auf zentrale Dopaminrezeptoren innerhalb der Blut-Hirn-Schranke wirkt. Versuche mit Piribedil, einem anderen Dopaminagonisten, ergaben vergleichbare Ergebnisse wie Apomorphin. Die Studie zeigte weiterhin, daß der Apomorphin- bzw. Piribedileffekt unmittelbar nach dem Absetzen der Infusion reversibel ist und daß es kurz danach zu einem Rebound von REM-Schlaf und Stadium 4 kommt.

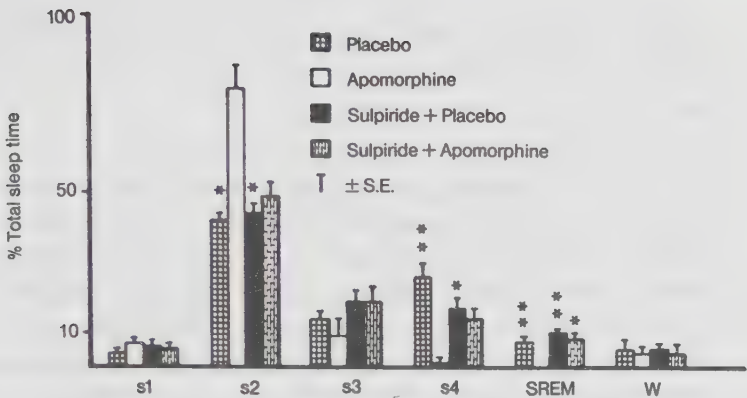


Abb. 17: Darstellung der relativen Schlafstadienanteile während einer Apomorphin- oder Placeboinfusion nach vorausgegangener Sulpirid-injektion

(entnommen aus: CIANCHETTI et al. 1981)

Allerdings gibt es Hinweise, daß die REM-Schlaf-mindernde Wirkung von Piribedil einer Toleranzentwicklung unterworfen sein könnte. So zeigte PASSOUANT (1981), daß die tägliche Dosis von 100 mg Piribedil bei 5 Probanden zwar während der ersten beiden Tage zu einer REM-Reduktion führt, daß jedoch vom dritten Tag an ein REM-Anstieg zu beobachten ist, der auch während des Entzugs noch anhält. Dennoch sprechen die genannten Befunde sehr deutlich für eine zumindest anfängliche Hemmwirkung des Dopamin auf den REM- und Tiefschlaf beim Menschen.

Weiterhin zeigen erste Ergebnisse einer inzwischen begonnenen Studie, daß auch Bromocriptin, ein dem Lisurid vergleichbares prolaktinsenkendes Mutterkornderivat mit ausgeprägter dopaminagonistischer Wirkung, aber einer nur sehr geringen Wirkung auf das Serotoninsystem, eine ähnliche Wirkung auf das Schlafprofil des Menschen hat (HOROWSKI und JAGEMANN 1984).

Es läßt sich aber zur Zeit trotz entsprechender Hinweise noch nicht endgültig belegen, daß der REM-Schlafunterdrückung durch Lisurid ein dopaminerger Wirkungsmechanismus zugrunde liegt. Eine Überprüfung dieser Hypothese muß daher in weiteren Studien erfolgen:

Zum einen muß geprüft werden, ob die REM-Schlafverminderung durch Vorbehandlung mit Dopaminantagonisten, wie Sulpirid, Pimozid oder Haloperidol, aufgehoben werden kann, wie es bereits CORSINI (1981) und auch (CIANCHETTI (1981) für Sulpirid bei Apomorphin-induzierter REM-Hemmung beschrieben haben. Es konnte auch in einigen Studien für Neuroleptika, d. h. Dopaminantagonisten, eine Vermehrung des REM-Schlafanteils gezeigt werden, wenn auch die Gesamtbeurteilung der Neuroleptikawirkung widersprüchlich bleibt (HARTMANN 1978). Diese Unsicherheit in der Beurteilung der Neuroleptikawirkung auf den REM-Schlaf kann jedoch darauf zurückgeführt werden, daß in den entsprechenden Studien nicht nur gesunde Probanden, sondern auch an Schizophrenie erkrankte Patienten untersucht wurden. Außerdem macht sich ein derartiger REM-Schlaf-steigernder Effekt möglicherweise vornehmlich nach vorheriger REM-Reduktion und weniger bei einem normalen REM-Anteil bemerkbar. Zum anderen müssen weitere Mutterkornderivate mit definierter Wirkung auf die einzelnen Monoaminosysteme in gleicher Weise wie Lisurid in ihrem Einfluß auf das Schlafprofil untersucht werden.

Die Notwendigkeit derartiger Studien ergibt sich auch aus dem Widerspruch der am Menschen gewonnenen zu den tierexperimentellen Befunden: Bei Ratten, Kaninchen und Mäusen wird nicht eine REM-Schlafunterdrückung durch Dopaminagonisten beschrieben, sondern eine REM-Zunahme (HARTMANN und ZWILLING 1975), die durch Dopaminantagonisten aufgehoben werden kann (JOUVET 1981). In der Frage der Schlafregulation scheinen die bisher gewählten Tiermodelle somit eine Übertragbarkeit auf die Verhältnisse bei Menschen nicht zu gestatten. Andererseits sind es zu wenige Untersuchungen, die an Menschen durchgeführt wurden, als daß bereits hinreichende Aussagen möglich wären; auch aus diesem Grund sind weitere Studien erforderlich. Von besonderem Interesse wären hier auch Studien mit Lisuridderivaten,

die Dopaminpartialagonisten (Tergurid) oder Dopaminantagonisten (2-Br-Lisurid) sind. Diese chemisch nur sehr geringfügig modifizierten Lisurid-Abkömmlinge haben gleichfalls eine sehr hohe Affinität zu Dopaminrezeptoren, wirken aber weniger aktivierend als Lisurid.

Die Situation wird noch komplexer, wenn man eine Interaktion von Lisurid mit serotoninergen Systemen, zum Beispiel im Nucleus Raphé dorsalis, in Erwägung zieht. Hier wäre von einem Serotoninagonisten, als welcher Lisurid in biochemischen Arbeiten erscheint, eine Vermehrung des Tiefschlafanteils zu erwarten. Es konnte gezeigt werden, daß dies eindeutig nicht der Fall ist, doch hat sich ja bereits im Tierexperiment gezeigt, daß Lisurid durchaus auch als funktioneller Serotoninantagonist wirken kann, wie beispielsweise am Nucleus Raphé dorsalis (ROGAWSKI 1981) oder beim Sexualverhalten der Ratte (Da PRADA 1977, LAUDAHN 1979, KELLER et al. 1983) angenommen werden muß. Erklärt wird dies mit einer bevorzugten Aktivierung von prä-synaptischen Serotoninautorezeptoren durch Lisurid, durch die es zu einer funktionellen Hemmung des Systems kommen kann (PIERI et al. 1978).

Ob ein derartiger Mechanismus auch bei der Reduktion des REM- und Tiefschlafes unter Lisurid eine Rolle spielt, läßt sich vorerst nicht beantworten. Auch zur Klärung dieser Frage sind weitere Untersuchungen mit Substanzen nötig, die vorwiegend den Serotoninstoffwechsel beeinflussen. Eine Überprüfung dieses Systems ist jedoch schwieriger als die des dopaminergen Systems, da nur wenige Substanzen bekannt sind, die selektiv in den Serotoninmetabolismus eingreifen.

Allerdings scheint eine wesentliche Beteiligung des Serotonin an der REM-Schlafregulation angesichts der Arbeiten von CORSINI (1981) und CIANCHETTI (1981) eher unwahrscheinlich, da sich die gezeigten Effekte auf das Schlafprofil mit nahezu reinen Dopaminagonisten erzielen und mit spezifischen Dopaminantagonisten wieder aufheben ließen. Da unter Lisurid - eine geringfügig abweichende Versuchsplanung und -durchführung in Rechnung gestellt - ein prinzipiell identischer Effekt auf das Schlafprofil feststellbar ist, muß

angenommen werden, daß für diese Wirkungen die Beeinflussung des Dopamin-stoffwechsels verantwortlich ist.

Neben diesen theoretischen Schlußfolgerungen, die sich aus den Befunden ergeben, ist auch die mögliche klinische Relevanz für die Anwendung von Lisurid, z. B. als Antiparkinsonmittel und als Prolaktinsenker (Dopergin®), zu diskutieren. Hier ist sicher festzustellen, daß eventuell auftretende Müdigkeit als Nebenwirkung von Lisurid - oder auch Bromocriptin - zu Beginn einer Behandlung nicht unbedingt als Ausdruck einer direkten sedierenden Wirkung verstanden werden muß, sondern daß dies auch eine sekundäre Folgeerscheinung eines gestörten Schlafprofils sein kann. Es ist dabei von besonderer Wichtigkeit zu prüfen, ob die beschriebenen Effekte auch nach chronischer Behandlung mit Lisurid oder anderen Dopaminagonisten auftreten oder ob sie, wie dies beispielsweise für die Nebenwirkungen Übelkeit und Erbrechen bekannt ist, einer Toleranzentwicklung unterliegen. Besonders für die Anwendung sehr hoher Dosierungen bei Parkinson-Patienten ist eine klinische Relevanz der REM-hemmenden Wirkung nicht auszuschließen.

Es ist bekannt, daß bei Patienten mit Morbus Parkinson und besonders denen, die an einer zusätzlichen Hirnschädigung oder Demenz erkrankt sind, unter der Behandlung mit L-Dopa und Dopaminagonisten typische sogenannte psychotische Nebenwirkungen auftreten können (QUINN et al. 1983, AGNOLI et al. 1983, LIEBERMAN et al. 1983). Die Patienten berichten anfänglich über lebhafte Träume und Alpträume, die dann auch auf den Wachzustand übergreifen. Teilweise werden sie zu Beginn als durchaus benigne erlebt, ehe sie bei weiterer Dosissteigerung in optische Halluzinationen, Verfolgungswahn und andere Wahnsysteme sowie eine allgemeine Verwirrtheit übergehen.

Die in dieser Studie erhobenen Befunde über die Veränderung des Schlafprofils durch eine einmalige parenterale Lisuridgabe lassen daran denken, daß diese Symptomatik Folge eines chronischen REM-Entzugs in der Nacht durch die Dopaminagonisten ist. Auch diese Hypothese bedarf natürlich der Klärung

einerseits durch die Analyse des Schlafprofils bei der betroffenen Patientengruppe, andererseits durch die Untersuchung des Schlafprofils gesunder Probanden unter einer Langzeitmedikation mit Lisurid.

5 ZUSAMMENFASSUNG

In einer einfachblind durchgeführten Pilotstudie mit 4 gesunden Probanden wurde die Wirkung einer einmaligen intramuskulären Injektion von 0.025 mg Lisurid auf das Schlafprofil des Menschen untersucht. In diesem mittels einer Ganznacht-EEG-Ableitung gewonnenen Schlafprofil fanden sich Veränderungen im Sinne einer deutlichen Reduktion des REM- und SWS-Schlafes, einer gleichzeitigen Zunahme des Schlafstadiums 2 sowie einer weitgehenden Zerstörung des ersten Zyklus.

Aufgrund dieses Ergebnisses wurde die Hypothese, daß Lisurid über eine Beeinflussung des Monoaminostoffwechsels zu einer Änderung des Schlafprofils führt, in einer doppelblind angelegten, placebokontrollierten Hauptstudie an 16 freiwilligen Probanden überprüft.

Über jeweils 3 Tage - nach einer Adaptationsnacht ohne EEG-Ableitung - wurde ein Ganznacht-EEG geschrieben, wobei der erste Prüftag ebenfalls noch der Adaptation an die Laborbedingungen diente, der zweite Prüftag der Verumnacht entsprach und der dritte Prüftag mögliche Reboundphänomene zeigen sollte. Die Probanden erhielten einmalig 0.025 mg Lisurid oder Placebo (0.9 % NaCl) intramuskulär.

Darüber hinaus füllten die Probanden an jedem Prüftag jeweils abends und morgens Fragebögen aus, die der Erfassung der Nebenwirkungen sowie der subjektiv empfundenen Schlafqualität dienten. Weiterhin wurde ein psychomotorischer Leistungstest durchgeführt.

Die Ergebnisse dieser Untersuchung zeigen eine signifikante Reduktion des REM-Schlafes unter Lisurid im Vergleich zu der Placebogruppe. Parallel dazu und mit relativ hoher Korrelation findet sich eine Zunahme des Schlafstadium 2. Die Reduktion des Tiefschlafes ist weniger deutlich, als es die Pilotstudie hatte vermuten lassen, doch ist dies möglicherweise auf einen insgesamt sehr geringen Tiefschlafanteil der Probanden zurückzuführen.

Auffällig ist die weitgehende Zerstörung des ersten Schlafzyklus, was seinen Ausdruck neben einer verlängerten Zyklusdauer des ersten Zyklus und einer erheblichen Zunahme der REM-Latenz auch darin findet, daß die beschriebenen Veränderungen in den ersten 4 Stunden der Nacht ausgeprägter sind als in der Gesamtnacht. Damit korreliert der Lisurideffekt auf das Schlafprofil mit dem Ergebnis pharmakokinetischer Messungen, bei denen eine Halbwertszeit von ca. 90 min ermittelt wurde.

Die subjektiv empfundene Schlafqualität ist unter Lisuridbehandlung vermindert. Nebenwirkungen werden im Vergleich zu der Placebogruppe nicht beobachtet.

Aus tierexperimentellen, biochemischen und pharmakologischen Arbeiten sowie wenigen Untersuchungen mit Menschen ist bekannt, daß an der Schlafregulation die Monoamine entscheidend beteiligt sind. Jedoch ist es bisher nicht gelungen, den einzelnen Monoaminen einen definierten Einfluß auf das Schlafprofil zuzuordnen, zumal auch diese Arbeit bestätigt, daß eine Übertragbarkeit der tierexperimentellen Befunde auf den Menschen nur mit Einschränkung möglich ist. Für die in dieser Studie verwendete Dosierung von 0,025 mg Lisurid sind bisher lediglich dopaminerge Wirkungen geschrieben worden.

Da in vorangegangenen Untersuchungen mit reinen Dopaminagonisten nahezu identische Veränderungen im Schlafprofil des Menschen gesehen wurden, die sich durch spezifische Dopaminantagonisten aufheben ließen, muß angenommen werden, daß die REM-Reduktion auch in dieser Studie auf eine dopaminagonistische Wirkung des Lisurid zurückzuführen ist. Hierüber müssen jedoch weitere Studien mit Substanzen, die einen definierten Einfluß auf das Monoaminosystem ausüben, endgültig Aufschluß geben.

Auch eine Beteiligung des Serotoninsystems im Sinne eines funktionellen Antagonismus ist theoretisch denkbar, jedoch aufgrund der geschilderten Befunde unwahrscheinlich.

Weiterer Klärung bedarf außerdem die Frage, inwieweit die unter der Behandlung mit L-Dopa und Dopaminagonisten beschriebenen Psychosyndrome bei Parkinson-Patienten auf einen möglicherweise chronischen REM-Entzug zurückzuführen sind.

6 LITERATURVERZEICHNIS

- Agnoli, A., S. Ruggieri, M. Baldassarre, F. Stocchi, A. Denaro, P. Falaschi
Dopaminergic Ergots in Parkinsonism.
In: Calne, D.B., R. Horowski, R. McDonald (eds.): Lisuride and Other
Dopamine Agonists: Basic Mechanisms and Endocrine and Neurological
Effects.
Raven Press, New York, 1983, 407-417
- Aserinsky, E., N. Kleitman
Regularly occurring periods of eye motility concurrent phenomena during
sleep.
Science 850: 763-766, 1953
- Autret, A., M. Minz, T. Beillevoire, H.P. Cathala, P. Castaigne
Suppression of paradoxical sleep by clonidine in man.
C. R. Acad. Sci. 283: 955-957, 1976
- Balestra, V., F. Ferrillo, G.F. Nuvoli, G. Rodriguez, G. Rosadini, W.G. Sanita
Effects of Adaptation to the Sleep Laboratory: II Sleep Parameters.
In: Sleep 1982. 6th European Congress of Sleep Research, Zürich 1982
Karger, Basel, 1983, 186-189
- Baumgarten, H.G., A. Björklund, L. Lachenmayer, A. Nobin, U. Stenevi
Long-lasting selective depletion of brain serotonin by 5,6-dihydroxy-
tryptamine.
Acta Physiol. Scand. 84, 373 (Suppl.): 1-15, 1971
- Carlsson, A., W. Kehr, M. Lindquist, T. Magnusson, C.V. Atach
Regulation of monoamine metabolism in the central nervous system.
Pharmacol. Res. 24: 371-384, 1972

- Cespuglio, R., H. Faradji, M.E. Gomez, M. Jouvet
Single unit recordings in the nuclei raphe dorsalis and magnus during the sleep waking cycle of semi-chronic prepared cats.
Neurosci. Lett. 24: 133-138, 1981
- Cheramy, A., A. Nieoullon, J. Glowinski
Stimulating effects of hydroxybutyrate on dopamine release from the caudate nucleus and the substantia nigra of the cat.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 203: 283-293, 1977
- Cianchetti, C., C. Masala, P. Olivari, G. Marrosu, G.L. Gessa
Sleep pattern modifications by dopamine agonists in man.
In: Corsini, G.U., G.L. Gessa (eds.): Apomorphine and other dopaminomimetics. 2. Clinical Pharmacology.
Raven Press, New York, 1981, 173-181
- Cordeau, J.P., J. De Champlain, B. Jacks
Excitation and prolonged waking produced by catecholamines in the ventricular system of cats.
Can. J. Physiol. Pharmacol. 49: 627-631, 1971
- Corsini, G.U., M.P. Piccardi, A. Bocchetta, A. Bernardi, M. Del Zompo
Behavioural effects of apomorphine in man: Dopamine receptor implications.
In: Corsini, G.U., G.L. Gessa (eds.): Apomorphine and other dopaminomimetics. 2. Clinical Pharmacology.
Raven Press, New York, 1981, 13-24
- Cote, T., M. Munemura, J. Keabian
Lisuride hydrogen maleate: An ergoline with β -adrenergic antagonist activity.
Eur. J. Pharmacol. 59: 303-306, 1979

Coulter, J.D., B.K. Lester, H.L. Williams
Reserpine and sleep.
Psychopharmacologia 19: 134-147, 1971

Dahlström, A., K. Fuxe
Evidence for the existence of monoamine-containing neurons in the
central nervous system.
Acta Physiol. Scand. 62: 1-55, 1964

Dorow, R.
Unveröffentlichte Untersuchung zur Pharmakokinetik von Lisurid beim
Menschen. Aus den Forschungslaboratorien der Schering AG Berlin und
Bergkamen, 1982

Dorow, R., M. Breitskopf, K.-J. Gräf, R. Horowski
Neuroendocrine effects of lisuride and its 9,10-dihydrogenated analog
in healthy volunteers.
In: Calne, D.B., R. Horowski, R. McDonald, W. Wuttke (eds.): Lisuride
and other dopamine agonists: Basic Mechanisms and endocrine and
neurological effects.
Raven Press, New York, 1983, 161-174

Feldberg, N., S.L. Sherwood
Injection of drugs into the lateral ventricle of cats.
J. Physiol. 123: 148-167, 1954

Fujita, N., K. Saito, N. Yonehara, H. Yoshida
Lisuride inhibits ³H-spiroperidol binding to membranes isolated from
striatum.
Neuropharmacol. 17: 1080-1091, 1978

Fujita, N., K. Saito, N. Yonehara, Y. Watanabe, H. Yoshida
Binding of ³H-lisuride maleate to striatal membranes of rat brain.
Life sciences 25: 969-974, 1979

Gillin, J.C., D.P. van Kammen, J. Graves, D.L. Murphy

Differential effects of d- and l-amphetamine on the sleep of depressed patients.

Life Sciences 17: 1233-1240, 1975

Gräf, K.-J., F. Neumann, R. Horowski

Effect of the ergot derivate lisuride hydrogen maleate on serum prolactin concentrations in female rats.

Endocrinology 98: 598-605, 1976

Gräf, K.-J., I. Kürten

Effects of dopamine agonists on prolactin, growth hormone, and cortisol secretion in animals and humans.

In: Calne, D.B., R. Horowski, R. McDonald, W. Wuttke (eds.): Lisuride and other dopamine agonists: Basic mechanisms and endocrine and neurological effects.

Raven Press, New York, 1983, 199-211

Haig, J.R., C.S. Schroeder, S.R. Schroeder

Effects of methylphenidate on hyperactive children's sleep.

Psychopharmacologia 37: 185-188, 1975

Hamon, M., M. Mallat, A. Herbert, D.L. Nelson, M. Audinot, L. Pichat, J. Glowinski

³H-Metergoline: A new ligand of serotonin receptors in the rat brain?

J. Neurochem. 36: 613-626, 1981

Hartmann, E.

The D-state and norepinephrine dependent systems.

In: Hartmann, E. (ed.): Sleep and dreaming.

Little Brown & Co., Boston, 1970, 308-328

Hartmann, E.

L-tryptophan as an hypnotic agent: A review.

Waking and Sleeping 1: 155-161, 1977

Hartmann, E.

Effects of psychotropic drugs on sleep: The catecholamines and sleep.
In: Lipton, M.A., A. DiMascio, K.F. Kilian (eds.): Psychopharmacology:
A generation of progress.
Raven Press, New York, 1978, 711-728

Hartmann, E., T.J. Bridwell, J.J. Schildkraut

Alpha-methyl-paratyrosine and sleep in the rat.
Psychopharmacologia 21: 157-164, 1971

Hartmann, E., J. Cravens

The effects of long term administration of psychotropic drugs on
human sleep. II. The effects of reserpine.
Psychopharmacologia 33: 169-184, 1973

Hartmann, E., G. Zwilling

Intraventricular norepinephrine and dopamine: Differential effects on
sleep in the rat (abstract).
Neuroscience 1: 248, 1975

Henley, K., R. Morrison

A revaluation of the effects of lesions of the pontine tegmentum and
locus coeruleus on phenomena of paradoxical sleep in the cat.
Acta Neurobiol. Exp. 34: 215-232, 1974

Hernández-Peon, R., G. Chavez-Ibarra, B.J. Morgane, C. Timoiaria

Limbic cholinergic pathways involved in sleep and emotional behaviour.
Exp. Neurol. 8: 93-111, 1963

Herrmann, W.M., M. Kristof, M. Sastre Y Hernandez

Preventive treatment of migraine headache with a new isoergolenyl
derivate.
J. intern. Med. Res. 6,6: 476-482, 1978

Höller, L., U. Irrgang

Voraussetzungen zur Durchführung qualitativer, polygraphischer Ableitung des Schlafes.

Das EEG-Labor 3,2: 63-82, 1981

Horowski, R., Jagemann

Unveröffentlichte Untersuchungen zum Einfluß von Bromocriptin auf das Schlafprofil gesunder Probanden. Aus den Forschungslaboratorien der Schering AG Berlin und Bergkamen, 1984

Horowski, R., C. Riedel

Hypothermic action of lisuride in rats and differences to bromocriptin in the antagonistic effect of neuroleptics.

Arch. Pharmacol. 306: 147-151, 1979

Howard, I.L., G.R. Breese

Physiological and behavioural effects of centrally administered 6-hydroxydopamine in cats.

Pharmacol. Biochem. Behav. 2: 651-661, 1974

Hümpel, M.

Pharmacokinetics of lisuride in animal species and humans.

In: Calne, D.B., R. Horowski, R. McDonald, W. Wuttke (eds.): Lisuride and other dopamine agonists: Basic mechanisms and endocrine and neurological effects.

Raven Press, New York, 1983, 141-152

Hümpel, M., B. Nieuweboer, S.H. Hasan, H. Wendt

Radioimmunoassay of plasma lisuride in man following intravenous and oral administration of lisuride hydrogen maleate: Effect on plasma prolactin level.

Eur. J. Clin. Pharmacol. 20: 47-51, 1981

Hümpel, M., T. Toda, N. Oshino, G. Pommerenke

The pharmacokinetics of lisuride hydrogen maleate in rat, rabbit and rhesus monkey.

Eur. J. Drug Metabol. Pharmacokinetics 6: 207-219, 1981

Jouvet, M.

The role of monoamines and acetylcholin-containing neurons in the regulation of the sleep-waking cycle.

Ergebnisse der Physiologie 64: 166-307, 1972

Jouvet, M.

Dopamine and sleep - A neurophysiologist's introduction.

In: Corsini, G.U., G.L. Gessa (eds.): Apomorphine and other dopaminomimetics. 2. Clinical Pharmacology.

Raven Press, New York, 1981, 153-156

Jouvet, M.

Hypnogenic indolamine-dependent factors and paradoxical sleep rebound.

In: Sleep 1982. 6th European Congress of Sleep Research, Zürich 1982.

Karger, Basel, 1983, 2-18

Jones, B.E., P. Bobillier, M. Jouvet

Effets de la destruction des neurones contenant des catécholamines du mésencéphale sur le cycle veille-sommeils du chat.

Compt. Rend. Soc. Biol. 163: 176-180, 1969

Jones, B.E., P. Bobillier, C. Pin, M. Jouvet

The effect of lesions of catecholamine-containing neurons upon monoamine content of the brain and EEG and behavioural waking in the cat.

Brain Research 58: 157-177, 1973

Jones, B.E., S.T. Harper, A.E. Halaris

Effects of locus coeruleus lesions upon cerebral monoamine content, sleep-wakefulness states and the response to amphetamine in the cat.

Brain Research 124: 473-496, 1977

Kafi, S., J.M. Gaillard

Brain dopamine receptors and sleep in the rat: Effects of stimulation and blockade.

Eur. J. Pharmacol. 38: 357-363, 1976

Kehr, W.

Effect of lisuride and other ergot derivates on monoaminergic mechanisms in rat brain.

Eur. J. Pharmacol. 41: 261-273, 1977

Kehr, W., W. Speckenbach

Effect of lisuride and LSD on monoamine synthesis after axotomy or reserpine treatment in rat brain.

Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 301: 163-169, 1978

Keller, H.H., E.P. Bonetti, L. Pieri, M. Da Prada

Lisuride-induced mounting behavior and effects on the monoaminergic system in rat brain.

In: Calne, D.B., R. Horowski, R. McDonald, W. Wuttke (eds.): Lisuride and other dopamine agonists: Basic mechanisms and endocrine and neurological effects.

Raven Press, New York, 1983, 79-87

Kovacevic, R., M. Radulovacki

Monoamine changes in the brain of cats during slow-wave sleep.

Science 193: 1025-1027, 1976

Kubicki, S., L. Höller

Systematische Einteilung der EEG-Grundrhythmen und -Normvarianten.
Das EEG-Labor 2: 32-53, 1980

Lidbrink, P., H. Corrodi, K. Fuxe, L. Olson

On the role of central monoamines neurons in sleep mechanisms.

In: Acheson G.H., F.E. Bloom (eds.): Pharmacology and the future of man. Vol. 4: Brain, Nerves + Synapses.

Karger, Basel, 1973, 90-102

Lieberman, A.N., M. Goldstein, G. Gopinathan, A. Neophytides, M. Walker,
M. Leibowitz, E. Hiesiger

Lisuride in Parkinson's disease and related disorders.

In: Calne, D.B., R. Horowski, R. McDonald, W. Wuttke (eds.): Lisuride and other dopamine agonists: Basic mechanisms and endocrine and neurological effects.

Raven Press, New York, 1983, 419-429

Luria, R.E.

The validity and reliability of the visual analogue mood scale.

J. Psychiat. Res. 12: 51-57, 1975

Marantz, R., A. Rechtschaffen

Effect of alpha-methyltyrosin on sleep in the rat.

Percept. Motor Skills 25: 805-808, 1967

McGinty, D.H., M.M. Harper

Dorsal raphé neurons: Depression of firing during sleep in cats.

Brain Research 101: 569-575, 1976

Mereu, G.P., E. Scarnati, E. Paglietti, O. Pellegrini, B. Quarantitti, P. Chessa,
G. Di Chiara, G.L. Gessa

Sleep induced by low doses of apomorphine in rats.

Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol 46: 214-219, 1979

Moja, E.A., W.B. Mendelson, D.M. Stoff, J.C. Gillin, R.J. Wyatt

Reduction of REM sleep by a tryptophan-free amino acid diet.

Life science 24: 1467-1470, 1979

Monti, J.M.

Minireview: Catecholamines and the sleep-wake cycle.
Life Sciences 32: 1401-1415, 1983

Morgane, P.J., W.C. Stern

The role of serotonin and norepinephrine in sleep-waking activity.
National Inst. Drug Abuse, Res. Monog. Ser. 75: 37-61, 1977/1

Mouret, J.

Differences in sleep in patients with parkinson's disease.
Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 38: 653-657, 1975

Panksepp, J., I.E. Jałowiec, P.J. Morgane, A.J. Zalovick, W.C. Stern

Noradrenergic pathways and sleep-waking states in cats.
Exp. Neurology 41: 233-245, 1973

Passouant, P.

Effect of sleep on dopaminergic agonists.
In: Corsini, G.U., G.L. Gessa (eds.): Apomorphine and other dopamino-
mimetics. 2. Clinical Pharmacology.
Raven Press, New York, 1981, 165-172

Petitjean, F., R. Laguzzi, F. Sordet, M. Jouvet, J.R. Pujol

Effets de l'injection intraventriculaire de 6-hydroxydopamine.
I. Sur les monoamines cérébrales du chat.
Brain Research 48: 281-293, 1972

Pieri, L., H.H. Keller, W. Burkhard, M. Da Prada

Effects of lisuride and LSD on cerebral monoamine systems and
hallucinosi.
Nature 272: 278-280, 1978

Pieri, M., R. Schaffner, W. Haefely

Central dopaminereceptor stimulation by LSD and lisuride.

Experienta 33: 808, 1977

Post, R.M., J.C. Gillin, R.J. Wyatt, F.K. Goodwin

The effect of orally administered cocaine on sleep of depressed patients.

Psychopharmacologia 37: 59-66, 1974

Prada, M. Da, E.P. Bonetti, H.H. Keller

Induction of mounting behaviour in female and male rats by lisuride.

Neurosci. Letters 6: 349-353, 1977

Puizillout, J.J., G. Gaudinchazal, A. Daszula, N. Seyfritz, J.P. Ternaue

Release of endogenous serotonin from encéphale isolé cats.

2. Correlations with raphé neuronal activity and sleep and wakefulness.

J. Physiol. Paris 72: 531, 1979

Quinn, N., C.D. Marsden, M. Schachter, C. Thompson, A.E. Leny, J.D. Parkes

Intravenous lisuride in extrapyramidal disorders.

In: Calne, D.B., R. Horowski, R. McDonald, W. Wuttke (eds.): Lisuride and other dopamine agonists: Basic mechanisms and endocrine and neurological effects.

Raven Press, New York, 1983, 383-393

Rechtschaffen, A., A. Kales

A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects.

Public Health Service, U.S. Government, Printing Office, Washington DC, 1968

Rogawaski, M.R., M.H. Makman

Response of central monoaminergic neurons to lisuride: comparison with LSD

Life Sciences 29: 1289-1298, 1981

- Rosadini, G., F. Ferillo, A. Gris, G. Rodriguez, W.G. Sannita, C. Timitilli
Effects of adaptations to the sleep laboratory I.
In: *Sleep* 1982. 6th European Congress of Sleep Research, Zürich 1982,
Karger, Basel, 1983, 182-185
- Sallanon, M., C. Buda, M. Janin, M. Jouvét
L'insomnie provoqué par la p-chlorophénylalanine chez le chat. Sa
réversibilité par l'injection intraventriculaire de liquide céphalo-rachidien
prélevé chez des chats privés de sommeil paradoxal.
C.r. hebdomadaire Séances Acad. Sci., Paris 292: 113-117, 1981
- Sallanon, M., C. Buda, M. Janin, M. Jouvét
5-HT antagonists suppress sleep and delay its restoration after 5-HTP
in p-chlorophénylalanine pretreated cats.
Eur. J. Pharmacol. 82: 29-35, 1982
- Schachter, M., P. Bédard, A.G. Debono, P. Jenner, C.D. Marsden, P. Price,
J.D. Parkes, J. Keenan, B. Smith, J. Rosenthaler, R. Horowski, R. Dorow
The role of D-1 and D-2 receptors.
Nature 286: 157-159, 1980
- Spector, S., A. Sjoerdsma, S. Undenfriend
Blockade of endogenous norepinephrine synthesis by alpha-methyl-
tyrosine, an inhibitor of tyrosine hydroxylase.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 147: 86-96, 1965
- Stein, D., M. Jouvét, J.F. Pujol
Effects of d-methyl-p-tyrosine upon cerebral amine metabolism and
sleep states in the cat.
Brain Res. 72: 360-365, 1974
- Stern, W.C., P.J. Morgane
Effects of reserpine on sleep and brain biogenic amine levels in the cat.
Psychopharmacologia, Berlin 28: 274-286, 1973

Stock, G., T. Magnusson, N.E. Andén

Increase in brain dopamine after axotomy or treatment with gamma-hydroxybutyric acid due to elimination of the nerve impulse flow.

Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 278: 347-361, 1973

Stock, G., J. Steinbrenner, P. Kummer

Supersensitivity of dopamine-autoreceptors. The effect of gamma-butyrolactone in long-term haloperidol treated rats.

J. Neurol. Transm. 47: 145-151, 1980b

Suchy, I. et al.

Unveröffentlichte Untersuchung zum Einfluß von 0,025 mg Lisurid auf die Körpertemperatur des Menschen.

Aus den Forschungslaboratorien der Schering AG Berlin und Bergkamen, 1984

Torda, C.

Effect of changes of brain norepinephrine content on sleep in rat.

Brain Res. 10: 200-207, 1968

Votava, Z., I. Lamplova

Antiserotonin activity of some ergolene and isoergolene derivatives in comparison with LSD and the influence of monoamine inhibition of this antiserotonin effect.

In: Rothlin, E. (ed.): Neuropsychopharmacology, Vol. II, Elsevier, Amsterdam, 1961, 68

Walters, J.R., G.K. Aghajanian, R.H. Roth

Dopaminergic neurons: Inhibition of chemical and histochemical effects of gamma-hydroxybutyrate and acute lesions of the nigro-neostriatal pathway.

J. Pharmacol. 186: 630-659, 1972

Walters, J.R., G.K. Aghajanian, R.H. Roth

Dopaminergic neurons: Inhibition of firing by gamma-hydroxybutyrate.
Proc. Fifth Congr. Pharmacol. 600: 100, 1972

Wyatt, R.J.

The serotonin-catecholamine dream bicycle: A clinical study.
Biol. Psychiatry 5: 33-63, 1972

Wyatt, R.J., J.C. Gillin

Biochemistry and human sleep.
In: Williams, R.C., I. Karacan (eds.): Pharmacology of sleep.
Wiley, New York, London, Sidney, Toronto, 1976, 239-274

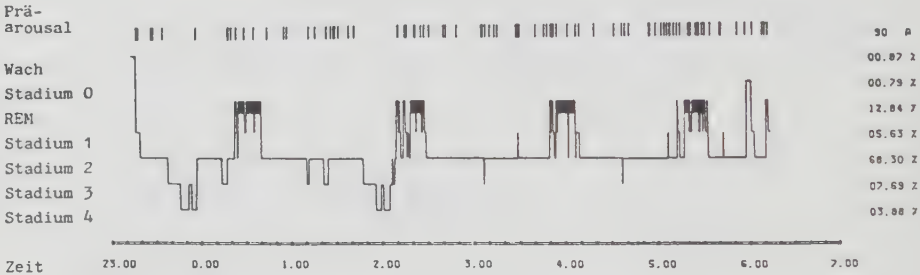
Zolovick, A.J., W.C. Stern, J.E. Jalowiec, J. Panksepp, P.J. Morgane

Sleep-waking patterns and brain biogenic amine levels in cats after
administration of 6-hydroxydopamine into the dorsolateral pontine
tegmentum.
Pharm. Biochem. Behaviour 1: 557-567, 1973

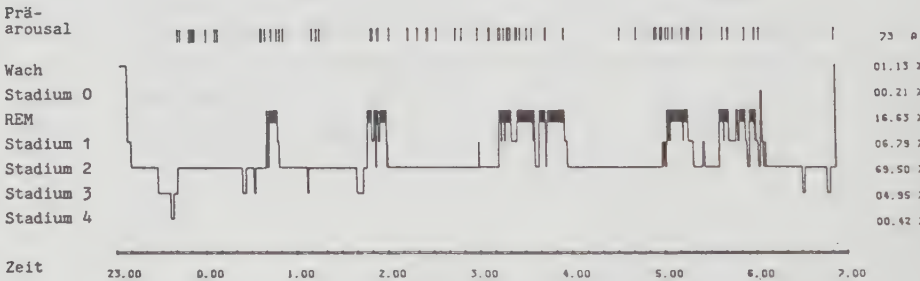
7 ANHANG

Schlafprofile Proband 1 - Pilotstudie

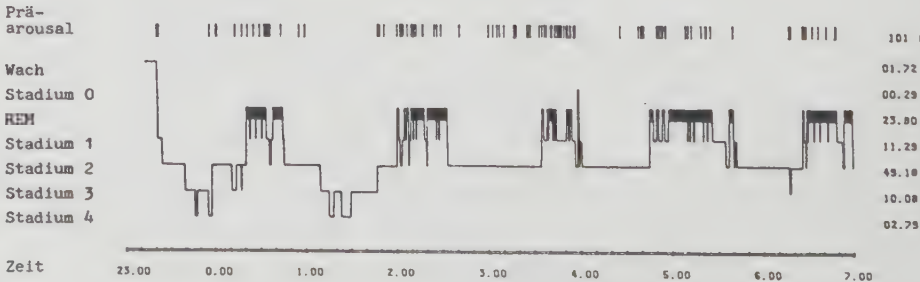
Vorwert



0,025mg Lisurid i.m.

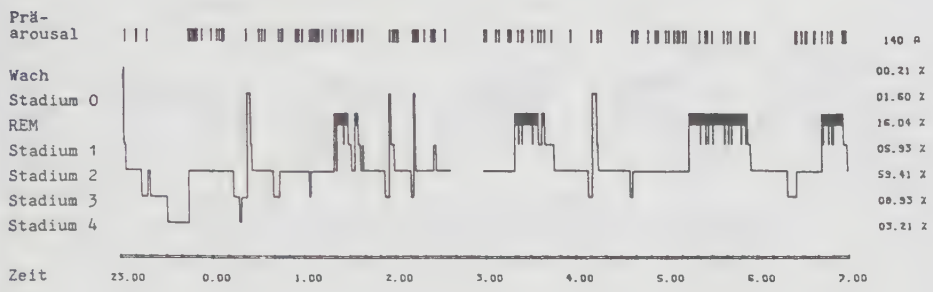


Nachwert

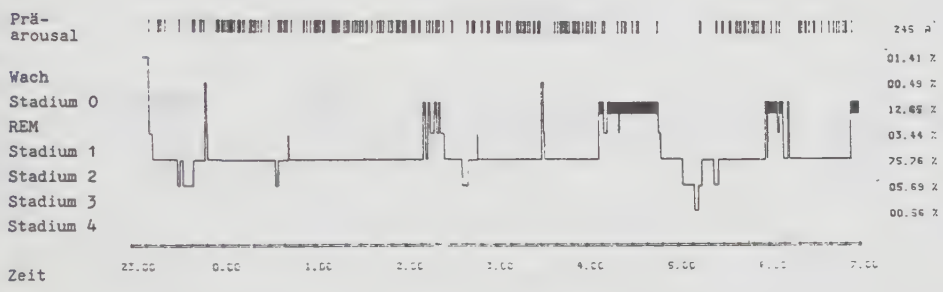


Schlafprofile Proband 2 - Pilotstudie

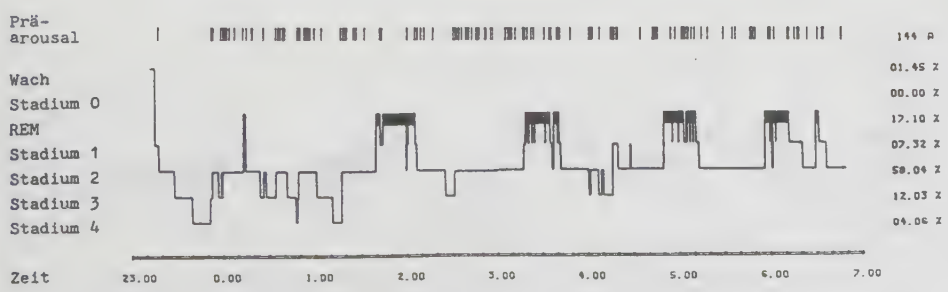
Vorwert



0,025mg Lisurid i.m.

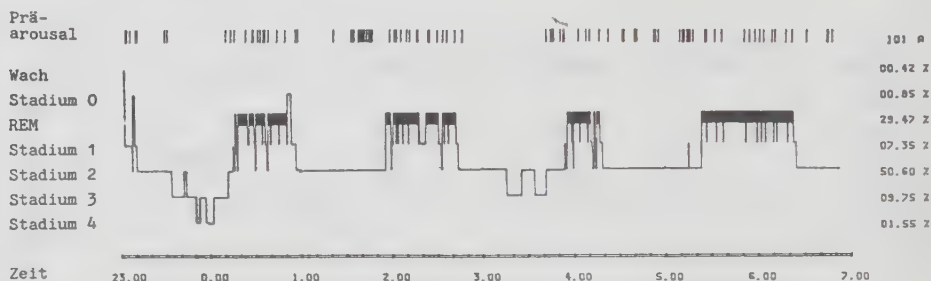


Nachwert

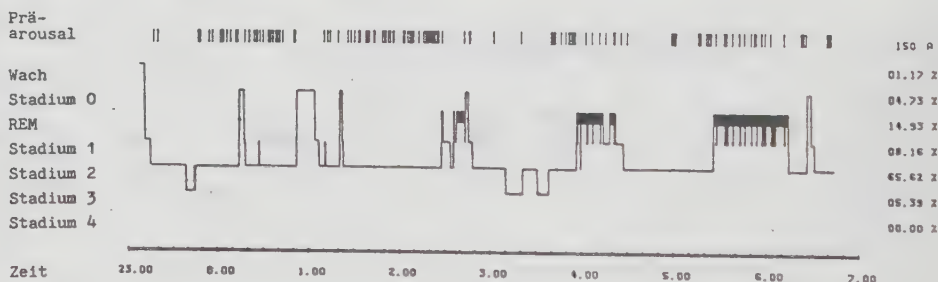


Schlafprofile Proband 4 - Pilotstudie

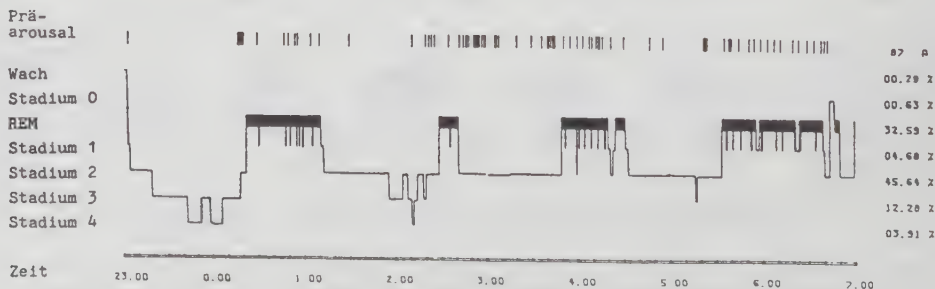
Vorwert



0,025mg Lisurid i.m.

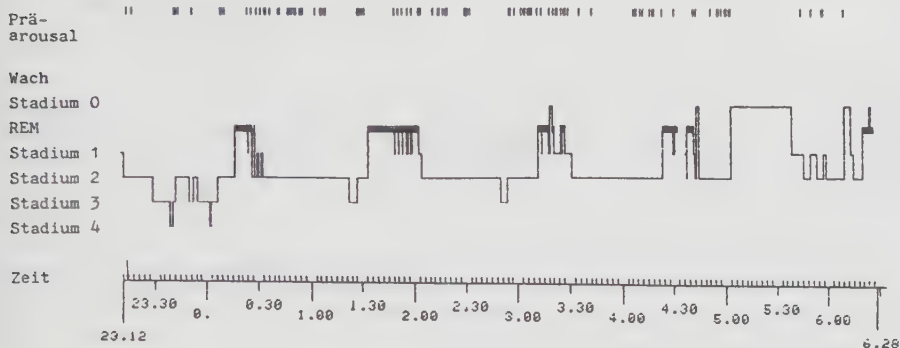


Nachwert

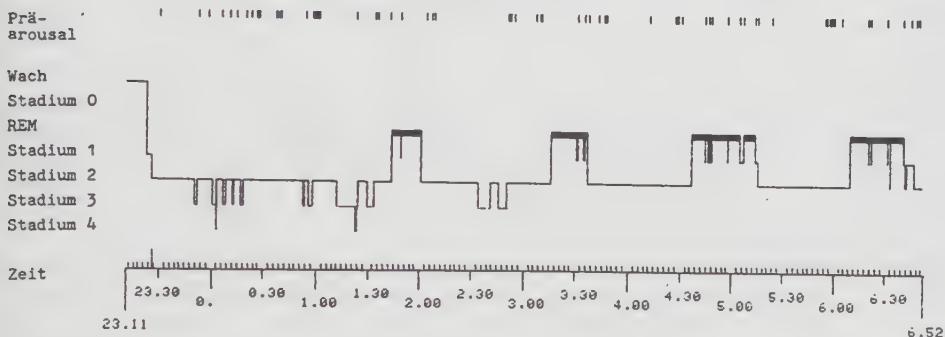


Schlafprofile Proband 1

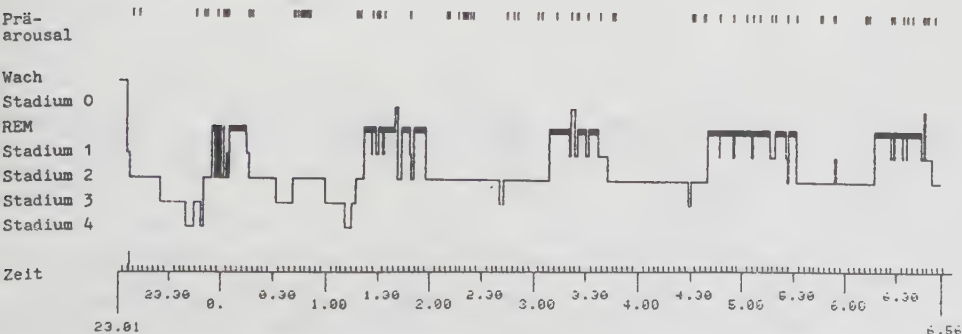
Vorwert



0,025mg Lisurid i.m.



Nachwert



Schlafprofile Proband 6

Vorwert

Prä-arousal

Wach

Stadium 0

REM

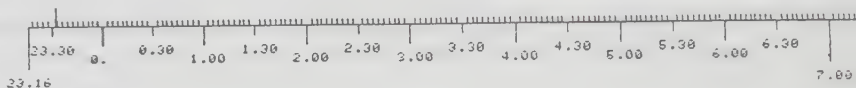
Stadium 1

Stadium 2

Stadium 3

Stadium 4

Zeit



0,025mg Lisurid i.m.

Prä-arousal

Wach

Stadium 0

REM

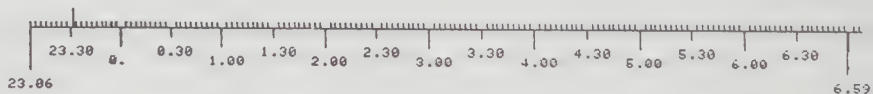
Stadium 1

Stadium 2

Stadium 3

Stadium 4

Zeit



Nachwert

Prä-arousal

Wach

Stadium 0

REM

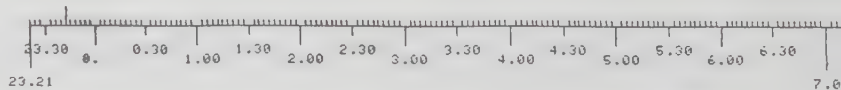
Stadium 1

Stadium 2

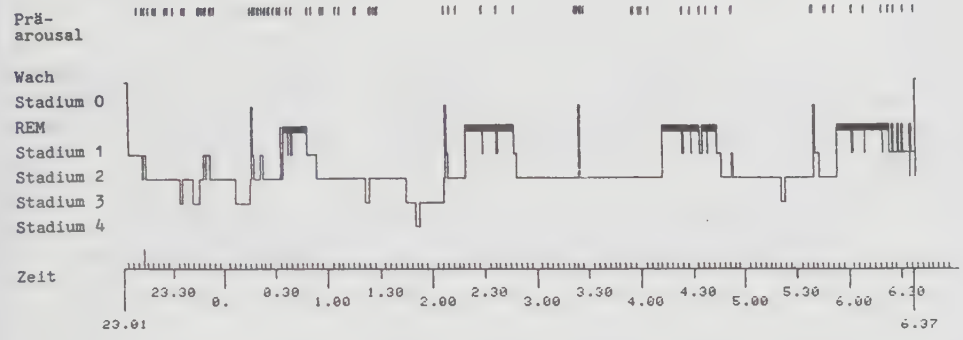
Stadium 3

Stadium 4

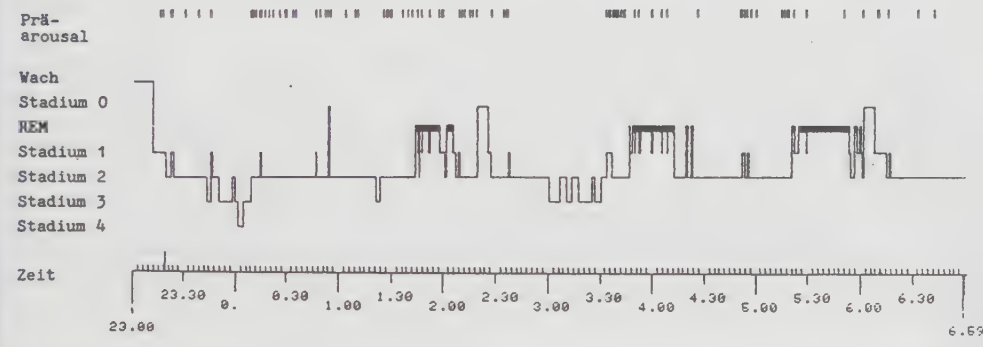
Zeit



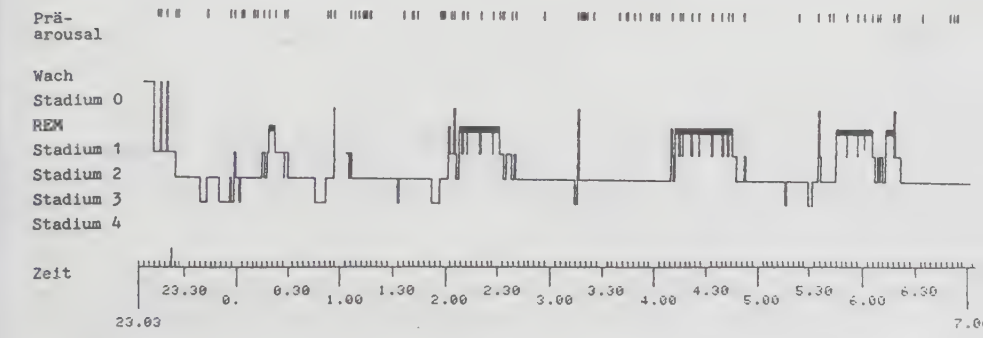
Schlafprofile Proband 9



0,025mg Lisurid i.m.



Nachwert



Schlafprofile Proband 11

Vorwert

Prä-
arousal

Wach

Stadium 0

REM

Stadium 1

Stadium 2

Stadium 3

Stadium 4

Zeit

23.30
23.09

6.52

0,025mg Lisurid i.m.

Prä-
arousal

Wach

Stadium 0

REM

Stadium 1

Stadium 2

Stadium 3

Stadium 4

Zeit

23.30
23.13

6.55

Nachwert

Prä-
arousal

Wach

Stadium 0

REM

Stadium 1

Stadium 2

Stadium 3

Stadium 4

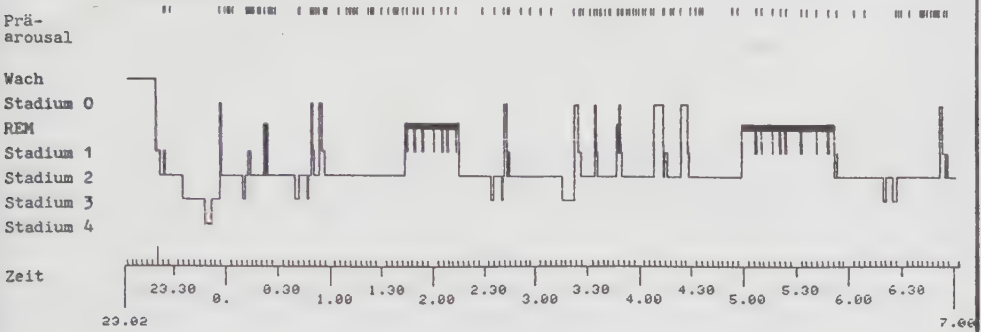
Zeit

23.30
23.13

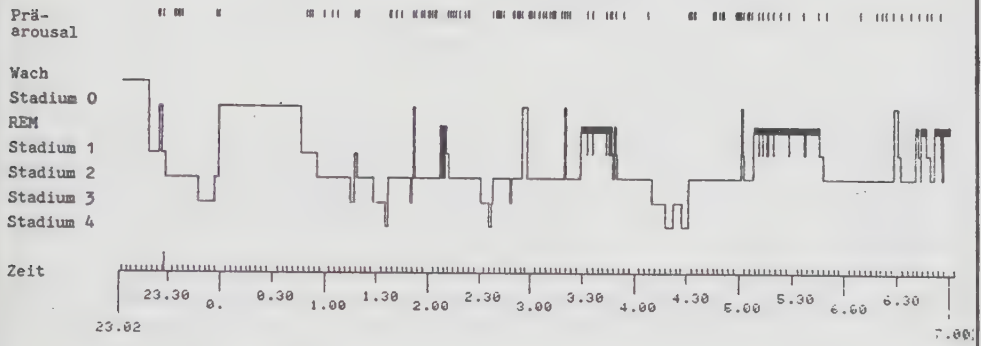
6.53

Schlafprofile Proband 13

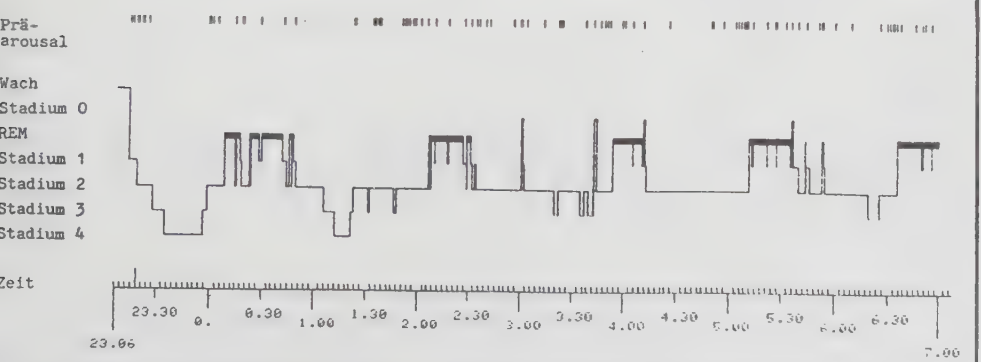
Vorwert



0,025mg Lisurid i.m.



Nachwert



Schlafprofile Proband 14

Vorwert

Prä-
arousal

Wach

Stadium 0

REM

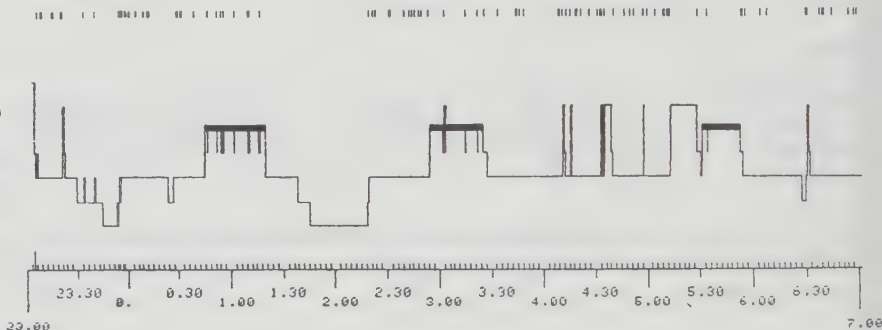
Stadium 1

Stadium 2

Stadium 3

Stadium 4

Zeit



0,025mg Lisurid i.m.

Prä-
arousal

Wach

Stadium 0

REM

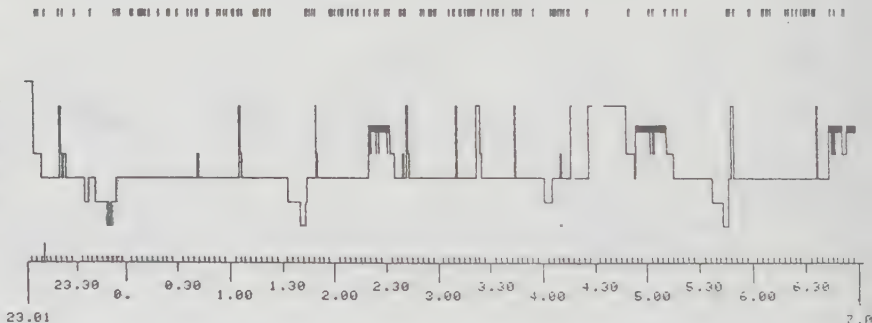
Stadium 1

Stadium 2

Stadium 3

Stadium 4

Zeit



Nachwert

Prä-
arousal

Wach

Stadium 0

REM

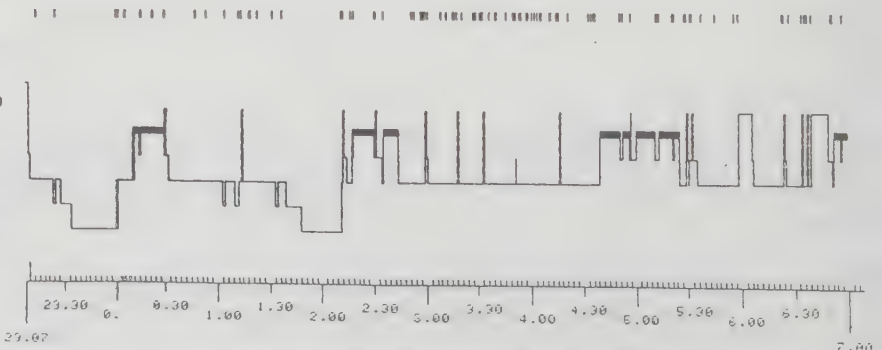
Stadium 1

Stadium 2

Stadium 3

Stadium 4

Zeit



Schlafprofile Proband 2

Vorwert

Prä-arousal

Wach
Stadium 0

REM

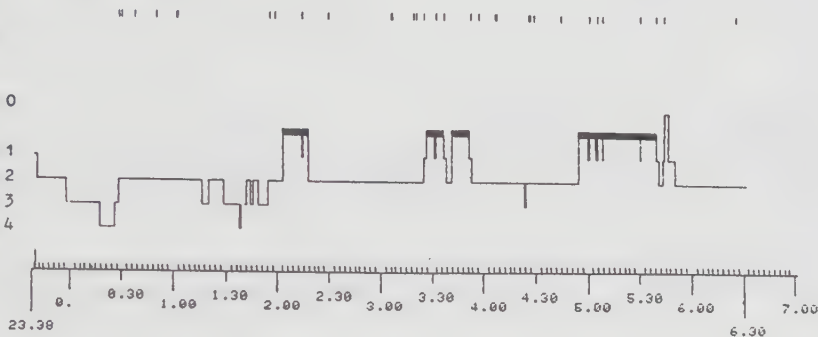
Stadium 1

Stadium 2

Stadium 3

Stadium 4

Zeit



NaCl 0,9% i.m.

Prä-arousal

Wach
Stadium 0

REM

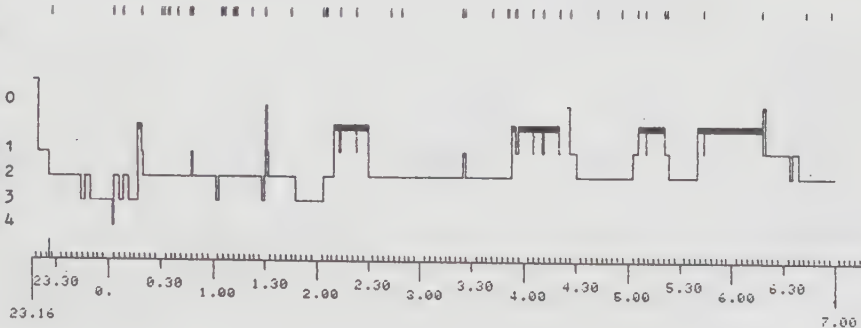
Stadium 1

Stadium 2

Stadium 3

Stadium 4

Zeit



Nachwert

Prä-arousal

Wach
Stadium 0

REM

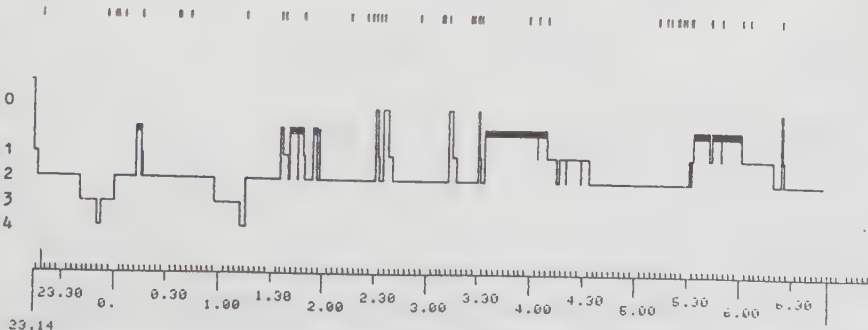
Stadium 1

Stadium 2

Stadium 3

Stadium 4

Zeit



Schlafprofile Proband 5

Vorwert

Prä-arousal

Wach

Stadium 0

REM

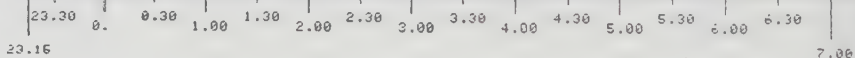
Stadium 1

Stadium 2

Stadium 3

Stadium 4

Zeit



NaCl 0,9% i.m.

Prä-arousal

Wach

Stadium 0

REM

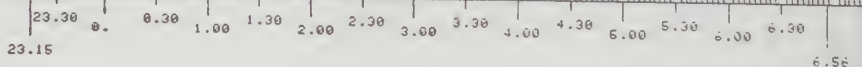
Stadium 1

Stadium 2

Stadium 3

Stadium 4

Zeit



Nachwert

Prä-arousal

Wach

Stadium 0

REM

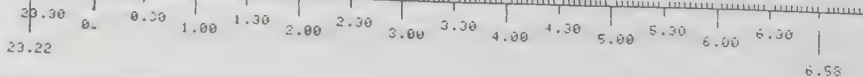
Stadium 1

Stadium 2

Stadium 3

Stadium 4

Zeit



Schlafprofile Proband 12

Vorwert

Prä-
arousal

Wach

Stadium 0

REM

Stadium 1

Stadium 2

Stadium 3

Stadium 4

Zeit

23.04

6.57

NaCl 0,9% i.m.

Prä-
arousal

Wach

Stadium 0

REM

Stadium 1

Stadium 2

Stadium 3

Stadium 4

Zeit

23.14

7.00

Nachwert

Prä-
arousal

Wach

Stadium 0

REM

Stadium 1

Stadium 2

Stadium 3

Stadium 4

Zeit

23.12

6.54

Schlafprofile Proband 15

Vorwert

Prä-
arousal

Wach

Stadium 0

REM

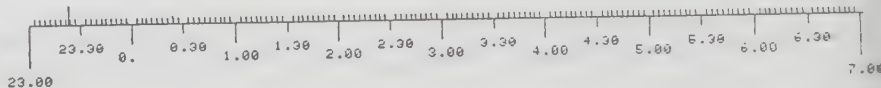
Stadium 1

Stadium 2

Stadium 3

Stadium 4

Zeit



NaCl 0,9% i.m.

Prä-
arousal

Wach

Stadium 0

REM

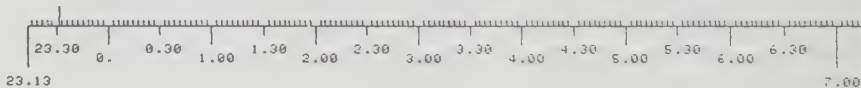
Stadium 1

Stadium 2

Stadium 3

Stadium 4

Zeit



Nachwert

Prä-
arousal

Wach

Stadium 0

REM

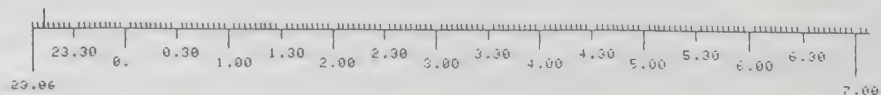
Stadium 1

Stadium 2

Stadium 3

Stadium 4

Zeit



Schlafprofile Proband 16

Vorwert

Prä-arousal

Wach

Stadium 0

REM

Stadium 1

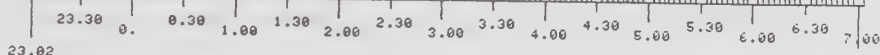
Stadium 2

Stadium 3

Stadium 4

Zeit

23.02



NaCl 0,9% i.m.

Prä-arousal

Wach

Stadium 0

REM

Stadium 1

Stadium 2

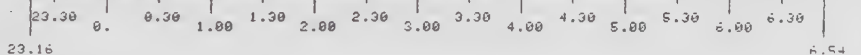
Stadium 3

Stadium 4

Zeit

23.16

6.54



Nachwert

Prä-arousal

Wach

Stadium 0

REM

Stadium 1

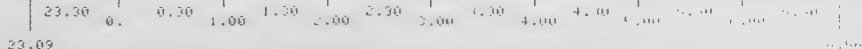
Stadium 2

Stadium 3

Stadium 4

Zeit

23.09



Prüf.-Nr.	Prob.-Nr.	testcode	Prüftag	Meß-Nr.	KA	Tester
Std.	Min.	Tag	Monat	Jahr		

0326

SCHERING

VIS-M

S/Psychometrie

Anleitung: Bitte **morgens** nach dem Frühstück ausfüllen!

1. Wie fühlen Sie sich jetzt am Morgen nach dem Aufstehen?

Geben Sie bitte durch einen senkrechten Strich auf der Linie an, wie frisch oder müde Sie sind (—|—). Je weiter Sie den Strich nach rechts setzen, um so mehr trifft die rechte Eigenschaft zu. Wenn Sie sich wie gewöhnlich fühlen, so machen Sie bitte einen Strich in der Mitte.

Wundervoll frisch
und energiegeladenschrecklich müde
und lustlos

2. Wie haben Sie heute nacht geschlafen?

Geben Sie bitte durch einen senkrechten Strich auf der Linie an, wie gut oder schlecht Sie in dieser Nacht geschlafen haben. Wenn Sie geschlafen haben wie gewöhnlich, so machen Sie bitte einen Strich in der Mitte.

sehr schlechte
Nacht

sehr gute Nacht

3. Wann gingen Sie gestern zu Bett (**Licht gelöscht**)? z. B. 22.30 Uhr Std. Min.4. Wann sind Sie heute **aufgestanden**? z. B. 06.30 Uhr Std. Min.5. Wieviel Zeit benötigten Sie gestern abend zum **Einschlafen**?
z. B. 01 Std. 30 Min. Std. Min.6. Wie häufig sind Sie **aufgewacht**? z. B. 05 mal mal7. Wie lange haben Sie **insgesamt geschlafen** (vom Einschlafen bis zum morgendlichen Erwachen, abzüglich der Wachperioden)?
z. B. 04 Std. 00 Min. Std. Min.8. Wann sind Sie heute früh **endgültig aufgewacht** (auch wenn Sie noch im Bett liegengeblieben sind)? z. B. 05.00 Uhr Std. Min.9. Wie oft haben Sie heute nacht „**schlecht**“ geträumt?1=gar nicht 3=viel (3mal u. mehr)
2=wenig (1-2mal)

10. Haben Sie gestern abend das Schlafmittel eingenommen?

1=nein
2=ja

11. Zu welcher Zeit? z. B. 22.20 Uhr

 Std. Min.12. Besondere Beobachtungen (bitte **notieren**):

Bitte prüfen Sie, ob Sie **alle** Fragen beantwortet haben, und vergessen Sie nicht, heute abend den **nächsten** Bogen auszufüllen.

Prüf.-Nr.	Prob.-Nr.	Testcode	Prüftag	Meß-Nr.	KA	Tester	0327	SCHERING
		0 3 2 7			1			
Std.	Min.	Tag	Monat	Jahr				VIS-A
							S/Psychometrie	

Anleitung: Bitte **abends** vor dem Schlafengehen ausfüllen!

Wie haben Sie sich heute tagsüber gefühlt?

Bitte kennzeichnen Sie Ihre Einschätzung durch einen senkrechten Strich auf den Linien (→)
Je weiter Sie den Strich nach rechts setzen, um so mehr trifft die rechte Eigenschaft zu,
je weiter Sie den Strich nach links setzen, um so mehr trifft die linke Eigenschaft zu.
Wenn Sie sich wie immer fühlen, machen Sie bitte einen Strich in der Mitte.

1. Wie erregt fühlen Sie sich heute?

äußerst erregt

völlig ruhig

2. Wie energiegeladen fühlen Sie sich heute?

frisch und
energiegeladen

schrecklich müde

3. Wie konnten Sie heute arbeiten?

sehr zerfahren

sehr konzentriert

4. Wie ängstlich fühlen Sie sich heute?

unerschütterliche
Gelassenheit

schreckliche Angst

Hatten Sie heute eine oder mehrere der folgenden Beschwerden?

5. Schwindel	1=nein 2=ja	☐	9. Schwächegefühl	1=nein 2=ja	☐
6. Kopfschmerzen		☐	10. Benommenheit		☐
7. Übelkeit		☐	11. Unsicherheitsgefühle in den Beinen		☐
8. Sprechstörungen		☐	12. Erbrechen		☐

13. Haben Sie sich tagsüber nochmals niedergelegt? Wie lange?
(Falls nicht, bitte 000 eintragen)

Minuten

14. Besondere Beobachtungen und Tagesereignisse (bitte notieren):

Bitte prüfen Sie,
ob Sie alle Fragen
beantwortet haben.

Bitte vergessen Sie nicht,
das Schlafmittel vor dem
Schlafengehen einzunehmen!

Füllen Sie bitte die
nächste Seite morgen nach
dem Aufstehen auf jeden Fall aus!

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	Initialen des Patienten
Ausfüldatum Tag		Monat		Jahr		Stunde (Uhr.)		Rater- Nr.		Formblatt- Nr.		Karten- nummer		Unterschrift des Untersuchers									
24 25		26 27		28 29		30 31		32		33 34		35											

Anleitung:

Die folgenden Fragen beziehen sich auf Ihre Schlafgewohnheiten in den letzten 2 Wochen.

Kreuzen Sie bitte die Antworten an, die für Sie am ehesten zutreffen! Gehen Sie bei der Beantwortung der Fragen zügig voran und lassen Sie keine Frage aus!

1. Sind Sie in letzter Zeit abends zu regelmäßiger Zeit schlafen gegangen?	nie ☐ 1 selten ☐ 2 manchmal ☐ 3 oft ☐ 4 sehr oft ☐ 5	12. Haben Sie in der letzten Zeit nachts geschwitzt?	nie ☐ 1 selten ☐ 2 manchmal ☐ 3 oft ☐ 4 sehr oft ☐ 5												
2. Wann haben Sie sich meist schlafen gelegt (Licht gelöscht)? (Bitte 1/2-Stunden-Angabe)	Beispiel <table style="margin: auto;"> <tr> <td style="border: 1px solid black; padding: 2px;">2</td> <td style="border: 1px solid black; padding: 2px;">2</td> <td style="border: 1px solid black; padding: 2px;">1</td> <td style="border: 1px solid black; padding: 2px;">5</td> <td style="border: 1px solid black; padding: 2px; width: 30px;"></td> <td style="border: 1px solid black; padding: 2px; width: 30px;"></td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">Uhr</td> <td colspan="2" style="text-align: center;">Min</td> <td style="text-align: center;">Uhr</td> <td style="text-align: center;">Min</td> </tr> </table>	2	2	1	5			Uhr		Min		Uhr	Min	13. Sind Sie morgens zu regelmäßigen Zeiten aufgestanden?	nie ☐ 1 selten ☐ 2 manchmal ☐ 3 oft ☐ 4 sehr oft ☐ 5
2	2	1	5												
Uhr		Min		Uhr	Min										
3. Konnten Sie in der letzten Zeit, nachdem Sie sich schlafen gelegt hatten, gleich einschlafen?	ja ☐ 1 nein, erst nach 10 min ☐ 2 nein, erst nach 20 min ☐ 3 nein, erst nach 30 min ☐ 4 nein, erst nach 1 Stunde ☐ 5 nein, erst nach mehr als 1 Stunde ☐ 6 ich konnte überhaupt nicht einschlafen ☐ 7	14. Wann sind Sie an den Wochentagen meistens aufgestanden?	<table style="margin: auto;"> <tr> <td style="border: 1px solid black; padding: 2px; width: 30px;"></td> <td style="border: 1px solid black; padding: 2px; width: 30px;"></td> <td style="border: 1px solid black; padding: 2px; width: 30px;"></td> <td style="border: 1px solid black; padding: 2px; width: 30px;"></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Uhr</td> <td style="text-align: center;">Min</td> <td style="text-align: center;">Uhr</td> <td style="text-align: center;">Min</td> </tr> </table>					Uhr	Min	Uhr	Min				
Uhr	Min	Uhr	Min												
4. Wenn Sie längere Zeit zum Einschlafen brauchten, welches waren die Gründe? (Mehrfachnennungen möglich)	persönliche/berufliche Probleme ☐ 1 Geräusche im Zimmer oder von draußen ☐ 2 Beschäftigung mit Tagesereignissen ☐ 3 ungewohnte Schlafumgebung ☐ 4 sonstige: _____ ☐ 5	15. Haben Sie sich in der letzten Zeit morgens wecken lassen (Personen, Wecker, Radio-Wecker etc.) oder wurden Sie von allein wach?	ich wurde meist von allein wach ☐ 1 ich wurde meist aus dem Halbschlaf geweckt ☐ 2 ich wurde meist aus dem Tiefschlaf geweckt ☐ 3												
5. Hatten Sie an den letzten Wochenenden Mittagsschlaf gehalten?	nein ☐ 1 an einem Wochen-ende ☐ 2 an beiden Wochen-enden ☐ 3	16. Hatten Sie in der letzten Zeit morgens Kopfschmerzen?	nie ☐ 1 selten ☐ 2 manchmal ☐ 3 oft ☐ 4 sehr oft ☐ 5												
6. Hatten Sie in der letzten Zeit während der Einschlafphase Muskelzuckungen in den Armen oder Beinen?	nie ☐ 1 selten ☐ 2 manchmal ☐ 3 oft ☐ 4 sehr oft ☐ 5	17. Kommt es vor, daß Ihre Nachtrüme Sie am Tag beschäftigen?	nie ☐ 1 selten ☐ 2 manchmal ☐ 3 oft ☐ 4 sehr oft ☐ 5												
7. Hatten Sie in der letzten Zeit nachts ein Stechen in der Herzgegend oder ein Ziehen im linken Arm verspürt?	nie ☐ 1 selten ☐ 2 manchmal ☐ 3 oft ☐ 4 sehr oft ☐ 5	18. Haben Sie in letzter Zeit nach dem Abendessen Alkohol (Bier, Wein, Schnaps) getrunken?	nie ☐ 1 selten ☐ 2 manchmal ☐ 3 oft ☐ 4 sehr oft ☐ 5												
8. Sind Sie in letzter Zeit, nach dem Einschlafen, nachts wieder aufgewacht?	nie ☐ 1 selten ☐ 2 manchmal ☐ 3 oft ☐ 4 sehr oft ☐ 5	19. Manche Personen trinken vor dem Schlafengehen Kaffee, andere trinken Alkohol und schlafen gut. Wie ist es bei Ihnen?	ich kann nach Kaffeegetränk gut schlafen ☐ 1 ich kann nach Alkoholgetränk gut schlafen ☐ 2 ich kann weder nach Kaffee- noch nach Alkoholgetränk gut schlafen ☐ 3 unbekannt ☐ 4												
9. Falls Sie nach dem Einschlafen wieder aufgewacht sind, welches waren die Gründe? (Mehrfachnennungen möglich)	persönliche/berufliche Probleme ☐ 1 Geräusche im Zimmer oder von draußen ☐ 2 ich mußte zur Toilette ☐ 3 ich hatte schlecht geträumt ☐ 4 sonstige: _____ ☐ 5	20. Haben Sie in letzter Zeit ein Schlafmittel benutzt?	nie ☐ 1 selten ☐ 2 manchmal ☐ 3 oft ☐ 4 sehr oft ☐ 5												
10. Falls Sie nachts aufgewacht sind, hatten Sie Schwierigkeiten wieder Schlaf zu finden?	nie ☐ 1 selten ☐ 2 manchmal ☐ 3 oft ☐ 4 sehr oft ☐ 5	21. Falls Sie ein Schlafmittel benutzt haben, welches Präparat/ welche Präparate?	_____ _____ _____												
Konnten Sie sich in der letzten Zeit an Ihre Träume erinnern?	nie ☐ 1 selten ☐ 2 manchmal ☐ 3 oft ☐ 4 sehr oft ☐ 5	22. Waren die Arbeitstage in den letzten 2 Wochen für Sie sehr anstrengend?	nie ☐ 1 selten ☐ 2 manchmal ☐ 3 oft ☐ 4 sehr oft ☐ 5												
		23. Haben sich in den letzten 2 Wochen Dinge ereignet, die Sie sehr beschäftigt haben? (Mehrfachnennungen möglich)	nein ☐ 1 ja, Familiäres/Persönliches ☐ 2 ja, Schulisches/Berufliches ☐ 3 ja, allgemein bedeutsame/politische Ereignisse ☐ 4												
		24. Gehören Sie zu den Menschen, die morgens gleich nach dem Aufstehen eine Reihe von Dingen erledigen können?	nein ☐ 1 ja ☐ 2												
		25. Können Sie auch in ungewohnter Umgebung gut schlafen?	nein ☐ 1 ja ☐ 2												
		26. Gehören Sie zu den Menschen, die sich tagsüber kurz hinlegen können, um für wenige Minuten zu schlafen?	nein ☐ 1 ja ☐ 2												

Anleitung:

Auf dieser Seite finden Sie einige Wörter, mit denen Sie beschreiben können, wie Sie sich in der letzten Zeit meistens morgens und abends fühlten, bzw. wie Sie meistens nachts geschlafen haben.

Kreuzen Sie hinter jedem Wort an, in welchem Ausmaß es für Sie zutrifft! Bitte antworten Sie zügig und lassen Sie keine Zeile aus!

		sehr	ziemlich	mittel	wenig	nicht
27. Wie haben Sie in der letzten Zeit meistens geschlafen?	gleichmäßig	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
	tief	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
	gut	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
	entspannt	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
	ungestört	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
	ruhig	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
	ausgiebig	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
28. Wie fühlten Sie sich in der letzten Zeit meistens vor dem Schlafengehen?	sorglos	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
	erschöpft	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
	schlafbedürftig	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
	überfordert	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
	ausgeglichen	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
	ruhig	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
	müde	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
	entspannt	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
29. Wie fühlten Sie sich meistens morgens nach dem Aufstehen?	ausgeglichen	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
	dösig	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
	tatkräftig	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
	munter	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
	frisch	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
	ausgeschlafen	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
	entspannt	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5

Std.	Tag	Monat	Jahr
1 2	3 4 5 6 7 8		

Prüfungs-Nr.
9 10 11 12 13 14

Prüfer-Nr.
15 16 17 18

Pat. (Pbn.)-Nr.
19 20 21 22 23

Testcode
24 25 26 27

Prüfung-Nr.
28 29

Meßzeit-Nr.
30 31

Karten-Nr.
0 1

Initialen des P.

Unterschrift des VL

34-35-leer

Bitte unmittelbar vor dem Schlafengehen ausfüllen!

1. Haben Sie heute gearbeitet

nein

ja

1

2

36

wenn ja

wie üblich

besonders hart

1

2

37

2. Üben Sie Ihre Tätigkeit im Schichtdienst aus?

nein

ja

1

2

38

wenn ja: — Wann war die letzte Schicht?

Std.	Min.	bis	Std.	Min.
39 40	41 42		43 44	45 46

Wann haben Sie in den letzten 24 Stunden geschlafen?

Std.	Min.	bis	Std.	Min.
47 48	49 50		51 52	53 54

3. Wie lange haben Sie in der letzten Nacht geschlafen?

Std.	Min.	bis	Std.	Min.
55 56	57 58		59 60	61 62

4. Wie gut haben Sie in der letzten Nacht geschlafen?

sehr gut

1

gut

2

befriedigend

3

schlecht

4

sehr schlecht

5

5. Haben Sie heute am Tage geschlafen?

nein	ja	Std.	Min.	bis	Std.	Min.
1	2	65 66	67 68		69 70	71 72

6. Hatten Sie heute außergewöhnliche Belastungen (z.B. besonders schwierige Arbeiten, Prüfungen, entscheidende Sitzungen, Todesfall o.ä.)?

nein

ja

1

2

73

7. Erwarten Sie morgen oder in den nächsten Tagen außergewöhnliche Belastungen (z.B. Reisen, Prüfungen, wichtige Entscheidungen o.ä.)?

nein

ja

1

2

74

8. Wie fühlen Sie sich heute abend?

gut

1

beeinträchtigt durch

Schmerzen

2

Unruhe

3

Übermüdung

4

Sonstiges: (bitte angeben)

5

1-31 wie KTN 1

KTN

0 2

34-35 wie KTN 1

32 33

9. Wieviel Tee, Kaffee oder Coca Cola haben Sie heute seit 12.00 Uhr getrunken?

Tassen Tee

36 37

Tassen Kaffee

38 39

Liter Coca Cola

40

41

10. Haben Sie heute Alkohol getrunken?

nein

ja

in der

Zeit

von

Std.

Min.

bis

Std.

Min.

42

43

44

45

46

47

48

49

50

Schätzen Sie bitte die Menge:

Liter Wein

51

52

Liter Bier

53

54

cl Spirituosen

55

56

11. Wieviel Flüssigkeit haben Sie heute insgesamt zu sich genommen

0 — 1 Liter

1

1 — 1,5 Liter

2

1,5 — 2 Liter

3

2 — 2,5 Liter

4

mehr als 2,5 Liter

5

12. Haben Sie zu Abend gegessen?

nein

ja

Std.

Min.

bis

Std.

Min.

58

59

60

61

62

63

64

65

66

13. Haben Sie heute mehr als üblich gegessen?

nein

ja

1

2

67

14. Haben Sie heute Medikamente eingenommen?

nein

ja, und zwar (bitte angeben)

1

2

68

69-80-leer

An dieser Stelle danke ich

- Herrn Professor Dr. med. G. Laudahn für die freundliche Überlassung des Themas,
- Herrn Dr. med. R. Horowski und Herrn R. Dorow für die intensive Betreuung und jederzeit gewährte Unterstützung bei der Durchführung und Abfassung dieser Arbeit,
- Herrn Dr. K. Fichte und Frau G. Hoffmann für die Einarbeitung in die Methoden der Biometrie und Statistik,
- Frau L. Höller für ihre großartige Unterstützung bei der mühevollen Auswertung der EEGs,
- den Mitarbeitern und Mitarbeiterinnen des Departments Neuroendokrinologie und Neuropsychopharmakologie für die gute Zusammenarbeit bei der Durchführung der Versuche,
- Frau A. Burmester und Frau E.-M. Jahn für ihre kritische Durchsicht, Anregungen bei der Gestaltung sowie die Ausführung der Schreibarbeiten und
- den Probanden für die gute Zusammenarbeit.

Lebenslauf

- | | |
|-----------------|---|
| 18.11.1958 | geboren in Berlin als Sohn des prakt. Arztes Heinz Balzer und seiner Ehefrau Wiltrud, geb. Kleyer |
| 1965 - 1969 | Besuch der Grundschule in Berlin-Tempelhof |
| 1969 - 1977 | Evang. Gymnasium zum Grauen Kloster in Berlin-Wilmersdorf, Abschluß mit Abitur |
| 1977 | Ab Wintersemester Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Freien Universität Berlin |
| 1979 | Physikum |
| 1980 | 1. Medizinisches Staatsexamen |
| 1982 | 2. Medizinisches Staatsexamen |
| 1982 - 1983 | Absolvierung des praktischen Jahres im Klinikum Steglitz (Innere Medizin) und im Rudolf-Virchow-Krankenhaus (Chirurgie und Gynäkologie) |
| 1983 | 3. Medizinisches Staatsexamen |
| 07.11.1983 | Approbation als Arzt |
| seit 01.12.1983 | Assistenzarzt in der Inneren Abteilung mit Schwerpunkt Gastroenterologie des Klinikums Steglitz |

